N° d'enregistrement
au CNRS A. O. 1027

ARTICLES PRINCIPAUX

recouvrant en tout

LA THÈSE

Présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Gérard LINSTRUMELLE

1re Thèse : " SYNTHÈSE ET FRAGMENTATION DE BICYCLO (3. 1. 0) HEXANONES-2 SUBSTITUÉES. SYNTHÈSES DES ACIDES TRANS ET ISO-TRANS CHRYSANTHÈMIQUES, DES ACIDES CIS ET TRANS DIHYDROCHRYSANTHÈME-DICARBOXYLIQUES ET DE COMPOSÉS CYCLOPROPANIQUES APPARENTÉS ".

---

soutenue le 24 Juin 1966 devant la Commission d'Examen

MM. M. JULIA — Président

Mlle FICINI, JULIA — Examinateurs

N° d'enregistrement
au CNRS A. O. 1027

ARTICLES PRINCIPAUX

recouvrant en tout

LA THÈSE

Présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES PHYSIQUES

par

Gérard LINSTRUMELLE

1re Thèse : " SYNTHÈSE ET FRAGMENTATION DE BICYCLO (3. 1. 0) HEXANONES-2 SUBSTITUÉES. SYNTHÈSES DES ACIDES TRANS ET ISO-TRANS CHRYSANTHÈMIQUES, DES ACIDES CIS ET TRANS DIHYDROCHRYSANTHÈME-DICARBOXYLIQUES ET DE COMPOSÉS CYCLOPROPANIQUES APPARENTÉS ".

---

soutenue le 24 Juin 1966 devant la Commission d'Examen

MM. M. JULIA — Président

Mlle FICINI, JULIA — Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1966, n° 11, p. 3490.

N° 597. — Synthèse et fragmentation de bicyclo (3.1.0) hexanones-2 substituées. I. — Acides (±) *cis* homocaronique et (±) *iso cis* chrysanthème-dicarboxylique (*),

par Sylvestre Julia et Gérard Linstrumelle.

(École Nationale Supérieure de Chimie, 11, rue Pierre-Curie, Paris, 5e.)

(Manuscrit reçu le 28.7.66.)

L'isopropényl-3 cyclopentanone **2** a été transformée en chloro-cétone **3** puis en diméthyl-bicyclo-(3,1,0) hexanone **9** *a*. Cette dernière a aussi été obtenue par cyclisation de la diazocétone (**8**, R = H). On a aussi préparé les triméthyl-bicyclo-(3,1,0) hexanones **9** *b* et *c* par cyclisation de la diazocétone (**8**, R = CH_3).

Les benzylidène-3 et hydroxyméthylène-3 diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanones-2 (**17** *a* et *b*) conduisent par oxydation à l'acide (±) *cis* homo caronique (**18**, R = H).

L'éthoxycarbonyl-3 diméthyl-bicyclo-(3,1,0) hexanone **21** a été préparée puis transformée en mésylate céto ester (**22**, R = Ms) dont la fragmentation alcaline a donné le diacide (±) *iso cis* chrysanthème dicarboxylique **23**. La structure de ce dernier diacide a été vérifiée par hydrogénation en diacides saturés **24** identiques à des échantillons préparés par une autre voie.

Les β-céto esters **10** et **11** ont été séparés. Celui **11** a été transformé en oximino-cétone **12** puis en diazocétone **8** *a* avec un rendement faible. L'hydroxyméthylène cétone **14** traitée par l'azoture de tosyle en présence de diéthylamine conduit à la diazocétone **15**. Cette dernière est décomposée par le cuivre en diénones **16** *a* et *b*.

Il était utile de chercher une voie pour obtenir stéréospécifiquement certains composés de configuration souvent défavorisée dans les méthodes habituelles de synthèse de cyclopropanes-1,2 disubstitués, tels les isomères *cis*. Dans ce but, nous nous proposions d'appliquer certaines réactions d'ouverture de cycles à des cétones du type **9** (*). Une étape déterminante était d'abord de trouver une voie

(*) Cet article recouvre une partie du travail de Gérard Linstrumelle pour une Thèse de Doctorat d'État ès Sciences Physiques, Faculté des Sciences de l'Université de Paris, 1966, enregistrée sous le n° A. O. 1027 au Centre National de la Recherche Scientifique.

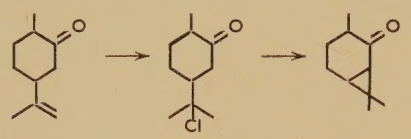
(*) On connaît par ailleurs une petite famille d'acides triterpéniques qui ont l'intéressante particularité d'etre issus des cétones correspondantes par ouverture du cycle A entre la fonction cétone et le groupement gem-diméthyle; la bibliographie est indiquée dans notre communication préliminaire: S. Julia, M. Julia et G. Linstrumelle, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2693.

d'accès simple et rapide à ces bicyclo-(3,1,0) hexanones **9**.

De telles structures, si elles se rencontrent chez certains corps naturels terpéniques, comme la sabinène-cétone et l'umbellulone, n'ont pu être construites que par certaines réactions particulières dont les rendements sont souvent peu satisfaisants. Toutefois, Nelson (1) a obtenu, avec un bon rendement, la bicyclo-(3,1,0) hexanone-2, par cyclisation basique de la tosyloxy-4 cyclohexanone-1. Pendant la réalisation de notre travail, Chapman (2), a préparé la cétone **9** *a*, par irradiation de la diméthyl-4,4 cyclohexène-2 one-1, à haute dilution dans l'alcool tertiobutylique.

Préparation de la diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 par cyclisation d'une γ-chloro-cétone.

Une méthode classique de formation du noyau cyclopropanique est l'action des bases fortes sur les γ-chloro et γ-bromo cétones. Cette réaction, largement utilisée pour la préparation des cétones cyclopropaniques simples, telles que la méthyl cyclopropyl cétone (3), a été également appliquée pour faire des bicyclo-(4,1,0) heptanones (4). La carone se prépare avec de bons rendements (65 %) par cette méthode (5, 6).



Nous étions donc amenés à étudier la fermeture d'un cyclopropane sur une cyclopentanone, de la même façon qu'elle a lieu sur une cyclohexanone. Nous avons donc préparé, dans ce but, la γ-chloro-cétone **3**.

L'essence de térébenthine est oxydée par le permanganate de potassium en acide pinonique **1** (7, 8). La température et l'agitation très énergique déterminent essentiellement le rendement de l'opération. Le distillat hétérogène de la pyrolyse à 310° du sel de calcium de l'acide pinonique est constitué, en majeure partie, par l'isopropényl-3 cyclopentanone **2**, comme l'ont montré Harispe, Boime et Charonnat (9). Pour obtenir cette cétone **2** pure, il est nécessaire de préparer sa semi-carbazone et de l'hydrolyser dans des conditions douces afin de ne pas provoquer la migration de la double liaison méthylénique, aussi le rendement global de la pyrolyse reste-t-il faible (15 %).

L'action de l'acide chlorhydrique gazeux sur l'isopropényl-cétone **2** dans l'éther anhydre donne la chlorocétone **3** qui n'est pas distillée à cause de sa fragilité, mais caractérisée, à l'état brut, par le test de Beilstein positif, et par la disparition de la bande méthylène de son spectre IR.

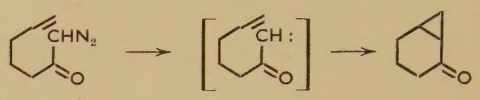
La cétone bicyclique **9** *a* a pu être obtenue avec des rendements acceptables, par action, sur la chloro-cétone **3**, des différentes bases étudiées (potasse en poudre ou soude aqueuse à 50 %). L'hydrure de sodium dans le dioxanne, selon le mode opératoire utilisé par Nelson (1), nous a donné le meilleur résultat, la cétone **9** *a* étant alors obtenue pure avec un rendement de 45 % pour l'ensemble des deux étapes (chlorhydratation et cyclisation). La présence d'éthyléniques isomères, phénomène général aux cyclisations de ce type, a toujours nécessité un lavage par le permanganate de potassium suffisamment long (10 h au moins) pour détruire tous les éthyléniques, et suivant une technique suffisamment douce pour ne pas ouvrir la cétone bicyclique elle-même. En effet, celle-ci s'est révélée fragile au permanganate; un échantillon pur à 95 % (montré par la CPPV), après un tel traitement, pendant 24 h, a certes été obtenu rigoureusement pur, mais avec un rendement de 50 %.

Il résultait donc de ces expériences que l'action des bases fortes sur les γ-chlorocétones pouvait donner des rendements satisfaisants, en bicyclo-(3,1,0) hexanones. Cependant, du point de vue préparatif, qui était le nôtre, la difficulté d'obtention de l'isopropényl-3 cyclopentanone à partir de l'essence de térébenthine, rendait l'accès à la bicyclanone **9** *a* trop long; nous avons alors étudié une autre méthode : la cyclisation des diazocétones insaturées.

Préparation de la diméthyl-6,6 et de la triméthyl-3,6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 par cyclisation de diazocétones insaturées.

L'action des diazocétones sur les composés éthyléniques permet d'accéder à de nombreuses cétones α,β-cyclopropaniques (10).

Stork et Ficini (11) ont étendu cette méthode au cas où les deux centres réactionnels font partie de la même molécule. Ils ont ainsi obtenu la bicyclo-(4,1,0) heptanone-2 en portant à reflux pendant 11 h, en présence de poudre de cuivre, la diazo-1 heptène-6 one-2, à haute dilution dans le cyclohexane :



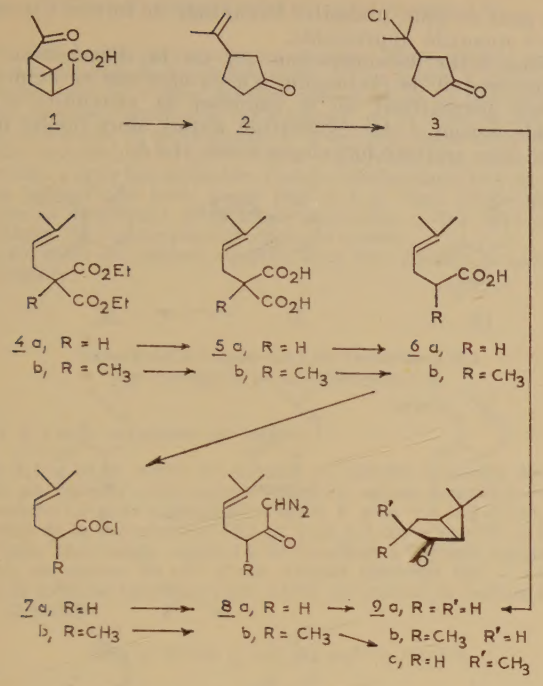
L'accès facile au produit de départ, et le rendement de la réaction (50 % en cétone pure) rendaient cette cyclisation particulièrement intéressante. Depuis, et pendant la réalisation du présent travail, d'autres cyclisations intramoléculaires du même type ont été publiées (12). Il apparaissait donc que l'utilisation d'une telle méthode pouvait permettre la préparation de la bicyclo-(3,1,0) hexanone **9** *a*.

La diazocétone **8** *a*, obtenue par action du diazométhane sur le chlorure de l'acide méthyl-5 hexène-4 oïque **6** *a*, fut donc traitée en présence de poudre de cuivre dans le cyclohexane bouillant, selon le mode opératoire de Ficini. Dès que le solvant est à ébullition, on constate, pendant 40 mn, un abondant dégagement d'azote. Si on opère alors une prise de quelques cm^3 dans le milieu réactionnel, filtre le cuivre, et évapore sous vide le cyclohexane, il reste une huile jaune odorante dont le spectre IR montre la complète disparition des bandes caractéristiques de la diazocétone, et l'apparition d'une bande carbonyle à 1 721 cm^{-1}. La réaction est donc déjà achevée, après un temps beaucoup plus court que dans le cas de Ficini qui nécessitait un reflux de 11 h. La distillation donne avec un rendement de 35 à 40 % calculé à partir de l'acide **6** *a*, la cétone bicyclique désirée **9** *a*, homogène à 95 % en CPPV. Elle fut caractérisée par son analyse, et celles de ses dérivés, et s'est révélée identique à la cétone obtenue précédemment, par cyclisation de l'isopropényl-3 cyclopentanone **2**.

Pour étudier les cétones bicycliques diversement substituées, il fallait essayer d'obtenir la cétone **9** *b* possédant un groupement méthyle supplémentaire en 3.

Nous avons donc préparé l'acide diméthyl-2,5 hexène-4 oïque **6** *b*, selon Crombie et Harper (13). Il nous a été possible d'améliorer le rendement de la décarboxylation du diacide malonique intermédiaire **5** *b*, en opérant en présence de cuivre et de quinoléine, ce qui permet d'éviter une grande proportion de la lactonisation constatée par les auteurs britanniques. La cyclisation de la diazocétone correspondante **8** *b*, selon la méthode précédemment décrite, conduit aux triméthyl bicyclo-(3,1,0) hexanones **9** *b et c* avec un rendement très élevé (70 % pour l'ensemble des trois étapes : chlorure d'acide, diazocétone et cyclisation). Deux isomères *cis* et *trans* **9** *c* et **9** *b* peuvent exister pour cette cétone. En CPPV, sur les colonnes classiques à remplissage, ils n'ont pu être mis en évidence; mais ils ont été décelés sur une colonne capillaire de 50 m de Golay en proportions approximatives 40 et 60 %.

En les traitant par le méthylate de sodium dans le méthanol, on équilibre ces isomères énolisables. Leurs proportions deviennent alors 80 : 20, ce qui permet d'identifier la cétone *trans* **9** *b*.



Synthèse de l'acide (±) *cis homocaronique* (**18**, R = H).

Il devenait intéressant de relier la nouvelle cétone bicyclique **9** *a* à un composé cyclopropanique déjà connu. La coupure classique, par ozonolyse de son dérivé benzylidénique, devait conduire à l'acide (±) *cis* homocaronique (**18**, R = H). En 1947, G. Widmark (14), qui a obtenu l'isomère optiquement actif à partir du carène naturel, notait que la synthèse de ce diacide racémique n'avait pas encore été réalisée. La saponification, par la potasse méthanolique, du diester méthylique **19** réalisée par Simonsen (15), donne en effet, non l'acide homocaronique *cis* lui-même, mais le diacide diméthyl-4,4 hexène-2 dioïque-1,6 **20**, par une réaction de Michaël inverse, comme le montre le schéma **19** *bis*.

Nous avons facilement obtenu la benzylidène-cétone **17** *a* cristallisée, par condensation du benzaldéhyde sur la cétone **9** *a* en présence de soude. L'ozonolyse de ce dérivé benzylidénique conduit à l'acide (±) *cis* homocaronique **18**, F = 172°, que nous avons également obtenu de la manière suivante : la cétone bicyclique **9** *a* traitée par le formiate d'éthyle et l'hydrure de sodium, donne 66 % d'hydroxyméthylène cétone **17** *b* cristalline, dont les propriétés analytiques et spectrales confirment la structure. L'hydroxyméthylène cétone **17** *b*, traitée par l'eau oxygénée et la soude, donne le même acide (±) *cis* homocaronique, F = 172°, que celui obtenu précédemment à partir de la benzylidène-cétone. Nous avons reproduit la réaction de Michaël inverse sur l'ester méthylique **19**, qui donne effectivement, par simple saponification, un diacide, décolorant l'eau de brome et le permanganate de potassium, dont le spectre IR est très différent de celui de l'acide homocaronique — il présente d'ailleurs une forte bande éthylénique à 1 647 cm^{-1} — et dont le point de fusion, F = 133-135°, coïncide avec celui de l'acide diméthyl-4,4 hexène-2 dioïque-1,6 **20**. Alors que nous réalisions ce travail, L. Crombie et ses coll. (17) publiaient une autre synthèse de l'acide homocaronique *cis*, par une voie différente de la nôtre. Nos deux acides sont en tous points identiques (*).

(*) Nous exprimons ici tous nos vifs remerciements au Professeur L. Crombie, University College, Cardiff, qui avait bien voulu effectuer la comparaison des points de fusion et des spectres infrarouges.

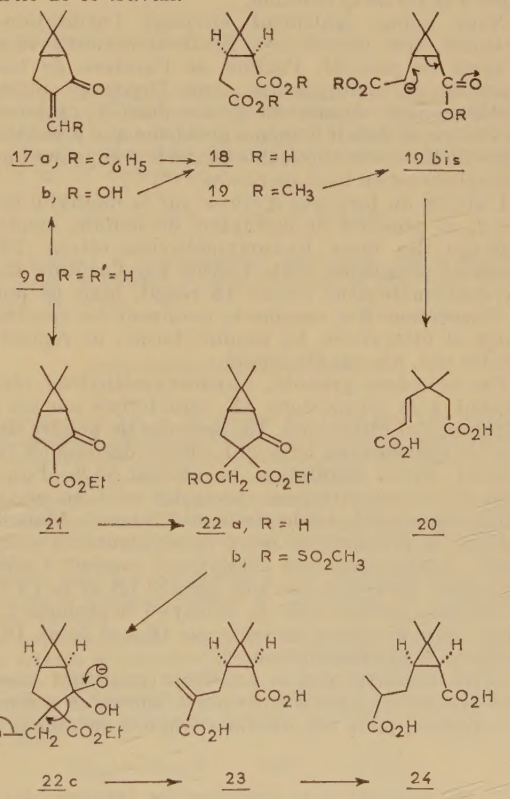
ynthèse de l'acide iso-cis chrysanthème dicarboxylique **23**

Le but essentiel de notre travail était d'ouvrir le cycle pentagonal des bicyclohexanones **9** diversement substituées en 3 pour obtenir certains isomères des acides chrysanthémiques naturels. En particulier, en greffant des fonctions appropriées en position 3 de la cétone **9** *a* précédemment obtenue, nous avons pu préparer le nouvel acide *iso-cis* chrysanthème dicarboxylique **23**.

L'action du carbonate d'éthyle sur la cétone **9** *a* en présence d'hydrure de sodium, selon la méthode de Hauser (18) conduit avec un bon rendement au céto-ester **21** caractérisé par son analyse, ses constantes physiques et spectrales. Si le carbonate de potassium permettait la condensation du formol sur l'éthoxycarbonyl-2 cyclopentanone (19), il s'est révélé cependant inefficace sur notre β-céto-ester **21**. L'utilisation de chaux, préconisée par Ki-wei Hiong (20), a été nécessaire. Le cétol **22** *a*, très instable, n'a été mis en évidence que par les spectres infrarouge et ultraviolet, ainsi que par l'absence de coloration bleue intense du test par le chlorure ferrique. Il a été utilisé aussitôt. L'anhydride acétique, dans la pyridine, n'a pas conduit à l'acétate correspondant (*), mais a provoqué le départ du formol, avec formation de l'acétate d'énol. Aussi avons-nous préparé le mésylate **22** *b* qui, fragmenté par la potasse éthanolique, a donné l'acide *iso-cis* chrysanthème dicarboxylique **23** très aisément.

L'ouverture du cycle pentagonal, certainement favorisée par la tension du système bicyclique-(3,1,0), est en effet réalisée entièrement, à froid, après un temps de réaction de 5 mn. Nous avons prolongé l'action de la base afin de saponifier la fonction ester restante.

Le nouvel acide *iso cis* chrysanthème dicarboxylique **23** est bien caractérisé par son analyse et ses propriétés spectrales IR et RMN. Par hydrogénation, nous avons obtenu deux acides qui sont identiques aux deux acides *cis* dihydrochrysanthème dicarboxyliques décrits dans la 3e partie de ce travail.



(*) Qui aurait pu servir à une fragmentation ultérieure (36).

Essais de préparation de la diazocétone (**8** *a*), *par des méthodes ne nécessitant pas l'emploi du diazométhane.*

Pour la préparation des cétones bicycliques du type **9**, la cyclisation des diazocétones s'était donc révélée très fructueuse et il convenait de pouvoir faciliter l'accès à ces diazocétones. En effet, si leur préparation se fait très aisément par action du diazométhane sur un chlorure d'acide, cette étape présente l'inconvénient de nécessiter l'utilisation, en grosse quantité, d'un gaz toxique.

Parmi différentes méthodes que l'on peut envisager, l'action de la chloramine sur les α-oximinocétones a été plusieurs fois utilisée avec succès, lorsque la fonction oxime est une oxime de cétone (21). Il était intéressant de voir si cette réaction pouvait s'appliquer lorsque la fonction oxime est une oxime d'aldéhyde. Kirmse (22) note la préparation de la diazo-1 phényl-4 butène-3 one-2 par cette voie.

L'action du carbonate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium sur une méthyl cétone est une méthode de préparation souvent employée de β céto-esters linéaires. Laforge (23) obtient ainsi le céto-ester **11**. Nous avons constaté la formation simultanée d'une quantité importante (40 %) de céto-ester branché **10**. Ce dernier est détecté par CPPV (sur une courte colonne de SE 30 qui ne décompose pas ce type de composé) et séparé préparativement par distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante. La structure du produit **10** est confirmée par comparaison avec un échantillon authentique préparé par une voie non ambiguë.

L'oximino-cétone **12** est obtenue par la méthode de Freon (24) : le céto-ester **11** est saponifié puis soumis à l'action du nitrite de sodium en présence d'acide sulfurique.

Le traitement de cette oxime par la chloramine a été effectué selon divers auteurs (21 *a* et *b*). Les spectres infrarouge et ultraviolet assurent la présence de la diazocetone attendue **8** *a*, mais le rendement reste faible et ne dépasse pas 20 %. La majeure partie de l'oxime est récupérée à la fin de la réaction.

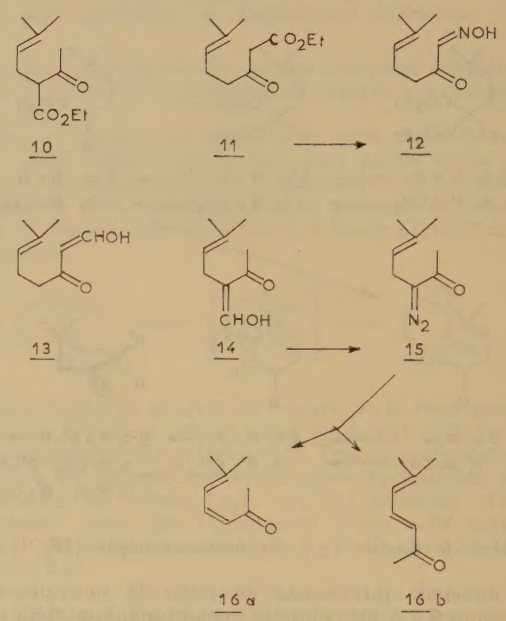
Nous avons également envisagé l'utilisation de la méthode, très récente, de M. Rosenberger *et al.* (25). D'après ce procédé, l'action de l'azoture de tosyle, en présence de diéthylamine, sur l'hydroxy méthylène-2 cyclohexanone donne 83 % de diazo-2 cyclohexanone. Ici encore, se posait le même problème que précédemment : la méthode est-elle applicable quand le groupement hydroxyméthylène est en bout de chaîne ? (*)

L'action du formiate d'éthyle sur la méthyl-6 heptène-5 one-2, en présence de méthylate de sodium, conduit à un mélange des deux hydroxyméthylène-cétone **13** et **14** aisément séparables (26). Traitée par l'azoture de tosyle, l'hydroxyméthylène cétone **13** réagit, mais ne donne pas la diazocétone **8** *a*, comme le montrent les spectres infrarouge et ultraviolet. Le produit formé, ne répondant pas à notre but, n'a pas été étudié.

Par le même procédé, l'hydroxyméthylène cétone **14** conduit à la diazocétone **15**, caractérisée par ses spectres infrarouge et ultraviolet. En présence de poudre de cuivre, dans le cyclohexane bouillant, elle se décompose très rapidement. Après distillation, on obtient 50 % d'un produit dont les caractéristiques spectrales sont en accord avec celles d'une méthyl-6 heptadiène-3,5 one-2. Mais le CPPV indique la présence de deux constituants en proportions égales. L'hydrogénation catalytique conduit à une cétone homogène identique par son spectre IR et la CPPV à un échantillon authentique de méthyl-6 heptanone-2. Il doit donc s'agir des deux isomères *cis* **16** *a* et *trans* **16** *b* de la méthyl-6 heptadiène-3,5 one-2.

Cette réaction douce pourrait constituer une bonne méthode de création d'une double liaison en α d'une fonction cétone, pour des produits fragiles en milieu basique. Elle peut de plus, présenter l'avantage de former l'isomère *cis* en quantité appréciable.

Dans cette décomposition (*) de la diazocétone **15**, aucun produit de cyclisation n'a pu être mis en évidence, comme permettrait de le supposer la proximité d'une double liaison. Cette cyclisation aurait alors donné naissance à un système bicyclique tendu (1,1,0).



Nous remercions le *Centre National de la Recherche Scientifique* dont l'appui financier a permis la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale.

Les solvants organiques sont tous distillés et anhydres. L'éther de pétrole est la fraction Eb = 35-55°; la ligroïne est la fraction Eb = 60-80°.

Les points de fusion sont pris dans des tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

Les spectres UV sont enregistrés en solution dans l'alcool à 95° sur un appareil Perkin-Elmer 137 UV. Les spectres IR sont enregistrés à l'état pur pour les liquides et en pastille de KBr pour les solides, sauf mention contraire, sur un appareil Perkin-Elmer, Infracord. Les spectres IR* marqués d'un astérisque sont enregistrés un appareil Perkin-Elmer 221. Les diagrammes de chromatographie de partage en phase vapeur (CPPV) sont enregistrés, sauf indication contraire, sur un appareil Prolabo, les produits sont examinés sur différentes colonnes; la précision des résultats est le plus souvent de l'ordre de 10 %.

Préparation de la diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 par cyclisation d'une γ-chlorocétone.

L'*acide pinonique racémique* (7, 8, 27) a été transformé en sel de calcium puis pyrolysé à 320° (9). L'*isopropényl-3 cyclopentanone* brute est transformée en *semicarbazone* laquelle est recristallisée F = 170° (lamelles) puis hydrolysée dans l'éther de pétrole par l'acide sulfurique diluée. On obtient ainsi une cétone pure à 95 % en CPPV dont les constantes $Eb_{15} = 76°$, $n_D^{19,5} = 1{,}468\,9$ et le spectre IR correspondent bien à ceux de la littérature (9, 28 et 29).

(*) Note ajoutée à la correction des épreuves : des résultats satisfaisants viennent d'être obtenus par M. Regitz, *Angew. Chem.*, 1966, **78**, 684.

(*) Franzen a étudié des décompositions semblables de diazocétones en présence de lumière ultraviolette ou d'oxyde d'argent (37).

(Chloro-2' méthyl-2'-éthyl)-3 cyclopentanone-1 **3**.

On fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de 2 g (0,016 mole) d'isopropényl-3 cyclopentanone dans 80 cm³ d'éther anhydre refroidie dans un bain de glace et sel; lorsque l'absorption est terminée, on évapore l'éther sous vide, sous azote, et on concentre à 10 cm³. On ajoute alors 20 cm³ d'éther anhydre, et évapore l'éther à nouveau sous vide. (Cette opération a pour but d'éliminer l'acide chlorhydrique très soluble.)

On obtient une huile jaune pâle (2,2 g) dont le spectre IR montre la disparition de la bande méthylène à 885 cm^{-1} caractéristique de l'isopropényl-3 cyclopentanone.

Cette huile est utilisée aussitôt, sans être distillée, à cause de sa fragilité.

Diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 **9** *a par cyclisation de la chloro-cétone* **3**.

1) *A l'aide de potasse en poudre.*

A 1,1 g (0,02 mole) de potasse en poudre (pastilles broyées dans un mortier juste avant l'emploi), agités magnétiquement, on ajoute 1,5 g de chlorocétone brute **3** puis 0,3 cm³ d'eau, puis le reste de la chlorocétone (0,7 g), puis 0,3 cm³ d'eau. Il se forme une pâte brun rouge. Après 1 h de chauffage à 90° puis refroidissement, on ajoute 20 cm³ d'eau, extrait plusieurs fois à l'éther, lave la solution éthérée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre et distille.

Eb_{22} = 92-93° (1,278 g); n_D^{24} = 1,469 2.

Le spectre IR montre la présence de composés éthyléniques, et la CPPV confirme la présence de plusieurs constituants, mal séparés.

Une fraction (0,463 g) de ce produit donne 0,628 g de *semicarbazone* brute, F = 192-196°; Après 3 recristallisations dans le méthanol, on a :

F = 221° (avec début de décomposition).

Spectre UV : λ_{max}^{EtOH} = 238,5 mμ, ε = 19 500.

Analyse $C_9H_{15}ON_3$ (181) :

Calc. % :	C 59,64	H 8,34	N 23,19
Tr. :	59,95	8,56	22,96.

Au reste de la cétone (0,70 g), on verse, goutte à goutte, avec agitation magnétique, une solution à 2,5 % de permanganate de potassium et 5 % de bicarbonate de sodium, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de décoloration.

On filtre le bioxyde de manganèse formé, le lave soigneusement plusieurs fois à l'éther, extrait 4 fois le filtrat à l'éther, lave les solutions éthérées réunies à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et distille au tube à boule 0,40 g (35 % : rendement calculé par rapport à l'isopropényl-3 cyclopentanone).

Eb_{15} = 82-85°; n_D^{23} = 1,467 3.

CPPV : un pic unique sur plusieurs colonnes.

Spectre IR :* 1 724 cm^{-1}.

Semicarbazone : F = 221°, n'abaisse pas le point de fusion de la semicarbazone préparée sur le produit non lavé au permanganate de potassium.

2) *A l'aide de la soude aqueuse à 50 %.*

2,2 g de chlorocétone brute **3** sont ajoutés, goutte à goutte, avec agitation, à une solution de 0,8 g (0,02 mole) de soude caustique dans 0,8 cm³ d'eau. La solution épaisse jaunit. Après chauffage 1 h à 95° et refroidissement, on ajoute 20 ml d'eau, extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium et distille.

Eb_{14} = 81-82°; 1,344 g; n_D^{23} = 1,471 2.

Le spectre IR montre la présence de composés éthyléniques, et la CPPV confirme la présence de nombreux constituants mineurs.

Après purification par lavage au permanganate de potassium, traitement habituel, et distillation, on obtient 1,050 g de cétone **9** *a*, n_D^{19} = 1,472 5.

La CPPV montre que ce produit est pur à 85 %, soit 0,94 g de produit pur. Rdt = 45 % calculé par rapport à **2**.

3) *A l'aide d'hydrure de sodium.*

On ajoute goutte à goutte 2 g (0,012 mole) de chlorocétone brute **3** à une suspension de 0,42 g (0,016 mole) d'hydrure de sodium dans 60 cm³ de dioxanne anhydre, avec agitation magnétique, à la température ordinaire.

On observe un abondant dégagement d'hydrogène. On porte à reflux pendant 2 h 30 ; la solution jaunit légèrement.

Après refroidissement, on neutralise l'excès d'hydrure de sodium par du méthanol, ajoute 150 cm³ d'eau, extrait 3 fois à l'éther, lave la phase éthérée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium anhydre, distille l'éther, puis le dioxanne sous vide, et enfin le résidu dans un tube à boule.

Eb_{20} = 85-90°, 0,78 g.

Après traitement de ce produit par une solution de permanganate de potassium et bicarbonate de sodium, comme plus haut, on distille dans un tube à boule.

Eb_{15} = 84-86°; 0,65 g (43 %); n_D^{22} = 1,469 7.

Ce liquide ne décolore plus une solution de permanganate de potassium à 3 %, ni l'eau de brome.

Spectre IR : 1 721 cm^{-1}.

CPPV : Ce produit est pur à 95 % (succinate de polyéthylène glycol, 135°, pression d'hydrogène : 720 g/cm²).

L'injection du mélange de cette cétone **9** *a* et de la cétone **2** montre que ces deux cétones n'ont pas le même temps de rétention, et que l'impureté qui souille le produit obtenu est la même que celle qui se trouvait dans le produit de départ **2**, il y a exaltation de son pic.

Préparation de la diméthyl-6,6 et de la triméthyl-3,6,6 bicyclo (3.1.0) hexanone-2 par cyclisation de diazocétones insaturées.

Éthoxycarbonyl-2 méthyl-5 hexène-4 oate d'éthyle **4** *a.*

L'action de 314 g (3 moles) de chlorhydrate d'isoprène dissous dans 400 cm³ d'alcool absolu sur une solution de malonate d'éthyle sodé, préparée à partir de 480 g (3 moles) de malonate d'éthyle et de 69 g (3 moles) de sodium dans 1,1 l d'éthanol anhydre, donne 533 g (78 %) de diester **4** *a*.

$Eb_{0,6}$ = 95°; n_D^{21} = 1,440 8.

En condensant le bromhydrate d'isoprène, sur le malonate d'éthyle sodé, on obtient, comme l'indique la littérature (38) un rendement de 70 %.

Acide méthyl-5 hexène-4 oïque **6** *a.*

Une solution de 284 g de diester **4** *a* dans 600 cm³ d'éthanol à 95° est ajoutée à une solution de 284 g de potasse caustique dans 600 cm³ d'eau. L'ensemble est chauffé à reflux 2 h, puis l'éthanol est distillé, et on ajoute de l'eau au résidu.

Après extraction de la partie neutre à l'éther, on acidifie la solution aqueuse par de l'acide chlorhydrique 2 N, extrait à l'éther, lave la phase éthérée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant.

Le diacide brut **5** *a* est chauffé à 150° en présence de poudre de cuivre et de quelques gouttes de quinoléine. La décarboxylation dure 15 mn.

Après refroidissement, l'acide **6** *a* est ensuite extrait par une solution saturée de bicarbonate de sodium; cette phase aqueuse est lavée à l'éther, et acidifiée avec précaution par de l'acide chlorhydrique 2 N froid. On extrait à l'éther, lave la phase éthérée à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et distille : 125 g (78 %) d'acide **6** *a*.

$Eb_{0,6}$ = 82-83°; $n_D^{21,5}$ = 1,448 1.

Staudinger et *al.* (38) indiquent, Eb_{10} = 103-105°,
Linstead (39) indique, Eb_5 = 98-99°; n_D^{20} = 1,447 0.

Chlorure de l'acide méthyl-5 hexène-4 oïque **7** *a.*

On ajoute une solution de 16 cm³ (0,25 mole) de chlorure d'oxalyle, préparé selon STAUDINGER (30), dans 10 cm³ de ligroïne (Eb = 60-80°), à une solution de 16 g (0,13 mole) d'acide **6** *a* dans 40 cm³ de ligroïne (Eb = 60-80°), refroidie dans la glace. On laisse revenir à la température ordinaire, un abondant dégagement a lieu pendant 30 mn.

Après repos de 2 h, on évapore sous vide la ligroïne et l'excès de chlorure d'oxalyle.

Le chlorure d'acide **7** *a*, résiduel, de couleur jaune clair, est utilisé brut.

Spectre IR: 1 802 cm^{-1} (carbonyle de chlorure d'acide).

Diazo-1 méthyl-6 heptène-5 one-2 **8** *a.*

Une solution du chlorure d'acide **7** *a* obtenu précédemment dans 200 cm³ d'éther anhydre, est ajouté lentement, en 45 mn, avec agitation, à une solution de 16 g (0,3 mole) de diazométhane (obtenue à partir de 70 g de nitrosométhylurée), dans 650 cm³ d'éther, refroidie à 0°.

Après repos de la solution au réfrigérateur pendant une nuit, on chasse l'éther sous vide.

Spectre IR: 2 105, 1 361 cm^{-1} (groupement $-CHN_2$), 1 639 cm^{-1} (carbonyle de diazocétone).

Spectre UV: λ_{max}^{EtOH} = 246 mμ, ε = 8 850; inflexion à 267 mμ; ε = 7 200.

Diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 **9** *a.*

La diazocétone **8** *a*, obtenue précédemment, est dissoute dans 1,2 l de cyclohexane, traitée par 2 g de poudre de cuivre, et chauffée à reflux jusqu'à cessation du dégagement gazeux (45 mn).

Après filtration du cuivre, on distille le cyclohexane, puis le résidu qui donne 6,8 g (40 %);

$$Eb_{15} = 82\text{-}84°; \quad n_D^{20,5} = 1,469\ 9.$$

Une fraction est redistillée pour analyse:

$$Eb_{17} = 83°, \quad n_D^{21} = 1,469\ 9.$$

Analyse $C_8H_{12}O$ (124): Calc. %: C 77,33 H 9,74
Tr. : 77,30 9,77.

Ce produit a même indice, même spectre IR, même temps de rétention en CPPV (succinate de polyéthylène glycol, 160°) que la cétone obtenue par cyclisation du chlorhydrate d'isopropényl-3 cyclopentanone. Le point de fusion mélange des deux *semicarbazones* de chacune de ces deux cétones n'est pas abaissé: F = 221°.

CHAPMAN (2) qui a obtenu cette cétone par une voie différente, pendant la réalisation de notre travail, indique des caractéristiques physiques identiques.

Diméthyl-2,5 éthoxycarbonyl-2 hexène-4 oate d'éthyle **4** *b.*

Dans un tricol muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à brome, on prépare une solution d'éthylate de sodium à partir de 46 g (2 moles) de sodium dans 1 l d'éthanol absolu. On ajoute à chaud 456 g (2 moles) de diester **4** *a* dissous dans 500 cm³ d'éthanol absolu. On porte 30 mn à reflux.

On ajoute, à une température comprise entre 25 et 30°, goutte à goutte, assez rapidement, une solution de 350 g (2 moles plus un léger excès) d'iodure de méthyle dans 750 cm³ d'alcool absolu.

On maintient l'agitation 3 h, laisse reposer une nuit, puis porte à reflux 1 h et distille l'alcool. On ajoute de l'eau pour dissoudre l'iodure de sodium, extrait à l'éther. La phase éthérée, lavée à l'eau, séchée, est distillée, 375 g (78 %).

$$Eb_{0,9} = 100°; \quad n_D^{19} = 1,442\ 9.$$

CROMBIE et HARPER (31) indiquent:

$$Eb_{16} = 132\text{-}135°; \quad n_D^{20} = 1,441\ 0$$

pour un échantillon préparé par une autre voie.

Acide diméthyl-2,5 hexène-4 oïque **6** *b.*

375 g de diester **4** *b* sont saponifiés par une solution de 264 g de potasse dans 2 l d'éthanol à 95° pendant 2 h à reflux, selon le mode opératoire de CROMBIE et HARPER (31).

Le diacide brut **5** *b* obtenu est décarboxylé en présence de poudre de cuivre et de 2 cm³ de quinoléine pendant 1 h, à une température comprise entre 140 et 150°.

Après refroidissement, on extrait l'acide par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Cette phase aqueuse est lavée à l'éther deux fois pour éliminer la lactone formée; puis refroidie à 0°, acidifiée avec précaution, par de l'acide chlorhydrique dilué froid. On extrait à l'éther, lave la phase éthérée à l'eau, sèche, distille 153 g (70 %).

$$Eb_{1,2} = 110°; \quad n_D^{21} = 1,445\ 8.$$

CROMBIE et HARPER (31) indiquent:

$$Eb_{0,7} = 100\text{-}103°; \quad n_D^{20} = 1,449\ 0; \quad Rdt = 34\ \%.$$

Spectre IR: 1 706 cm^{-1} (carbonyle acide).

Chlorure de l'acide diméthyl-2,5 hexène-4 oïque **7** *b.*

A une solution de 25 g d'acide **6** *b* dans 45 cm³ de ligroïne (Eb = 60-80°), refroidie dans la glace, on verse, en 5 mn, une solution de 28 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 23 cm³ de ligroïne. On laisse revenir à température ordinaire, un abondant dégagement gazeux se produit pendant 1 h. Après 2 h, on évapore sous vide la ligroïne et l'excès de chlorure d'oxalyle.

Le chlorure d'acide **7** *b* est utilisé brut.

Spectre IR: 1 786 cm^{-1} (carbonyle de chlorure d'acide).

Diazo-1 diméthyl-3,6 heptène-5 one-2 **8** *b.*

Le chlorure d'acide **7** *b*, obtenu précédemment, en solution dans 250 cm³ d'éther anhydre, est ajouté lentement, avec agitation, à une solution de diazométhane (préparée à partir de 80 g de nitrosométhylurée) dans 650 cm³ d'éther, refroidie à 0°. On laisse la solution au réfrigérateur pendant une nuit, puis on chasse l'éther sous vide.

Spectre IR: 2 110, 1 370 cm^{-1} (groupement $-CHN_2$), 1 634 cm^{-1} (carbonyle de diazocétone).

Spectre UV: λ_{max}^{EtOH} = 250 mμ, ε = 7 500; Inflexion à 268 mμ, ε = 7 000.

Triméthyl-3,6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 **9** *b et c.*

La diazocétone **8** *b*, obtenue précédemment est dissoute dans 2 l de cyclohexane, traitée par 2 g de poudre de cuivre, et chauffée à reflux jusqu'à cessation du dégagement gazeux (45 mn) (*). On filtre le cuivre et distille 17,2 g (70 %).

$$Eb_{16} = 85\text{-}87°; \quad n_D^{21} = 1,464\ 7.$$

La CPPV (succinate de polyéthylène glycol-nitrate d'argent, 150°, et plusieurs autres colonnes à remplissage) montre que ce produit est pur à 95 %.

Cependant, sur colonne capillaire de GOLAY (SE 30, 50 m, 90°, appareil Perkin-Elmer F-20), on décèle 2 pics en proportions approximatives 40 et 60 %.

Une fraction est redistillée pour analyse.

$$Eb_{26} = 95°; \quad n_D^{19,5} = 1,466\ 2.$$

Analyse $C_9H_{14}O$ (138): Calc. %: C 78,21 H 10,21
Tr. : 78,12 9,97.

Spectre IR (*): 1 727 cm^{-1} (carbonyle cétone).

Semicarbazone: F = 215° (méthanol).

Analyse $C_{10}H_{17}ON_3$ (195):

Calc. %: C 61,51 H 8,78 N 21,52
Tr. : 61,66 8,62 21,31.

(*) Une prise d'essai a été examinée en infrarouge. La décomposition de cette diazocétone est très rapide.

Équilibration de **9** *b* + **9** *c*.

On ajoute 1,38 g (0,01 mole) de cétones obtenues précédemment à 28 cm³ d'une solution 0,1N de méthylate de sodium (0,003 3 mole) dans le méthanol. On abandonne 20 h à température ordinaire, évapore la majeure partie de l'alcool, jette dans l'eau et extrait à l'éther.

La phase éthérée, après lavage à l'eau, est séchée puis distillée dans un tube à boule : 1,15 g.

$Eb_{25} = 85\text{-}90°$; $n_D^{22} = 1,464\ 0$.

CPPV (colonne de Golay, conditions données précédemment) 2 pics en proportions approximatives 80 et 20 % dans l'ordre d'élution.

Ils exaltent, par mélange, les pics des cétones **9** *b* et **9** *c* avant équilibration.

Un traitement identique de 1,38 g du mélange 40 : 60 des cétones **9** *b* et **9** *c* par une quantité double de base (56 cm³ d'une solution 0,1 N de méthylate de sodium dans le méthanol) pendant 10 jours, donne également un mélange des 2 isomères dans les mêmes proportions, 80 : 20.

On peut donc attribuer le pic de surface relative 80 %, le premier élué, à l'isomère *trans* **9** *b*, et le deuxième pic, de surface relative 20 %, à l'isomère *cis* **9** *c*.

Synthèse de l'acide (±) *cis* homocaronique.

Hydroxyméthylène-3 diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 **17** *b*.

On agite pendant une nuit, à température ordinaire, 1,86 g de cétone **9** *a*, 45 g de formiate d'éthyle, 300 cm³ de benzène anhydre, une goutte d'éthanol, et 6,2 g d'une suspension d'hydrure de sodium à 50 % dans de l'huile minérale.

Le lendemain, on hydrolyse par du méthanol l'excès d'hydrure de sodium, ajoute de la glace pilée et décante. On lave la couche benzénique avec une solution de soude diluée; les phases aqueuses alcalines réunies sont acidifiées et extraites à l'éther. Après lavage à l'eau des extraits éthérés réunis, séchage, évaporation du solvant, il reste une huile brun rouge (2,3 g) qui cristallise partiellement. Après une recristallisation dans le méthanol, on obtient 1,52 g (66 %) d'hydroxyméthylène cétone **17** *b*, F = 118-121°.

On purifie ce produit par sublimation sous 0,03 mm à une température de 80-90°, F = 126° (mouille à 120°).

Analyse $C_9H_{12}O_2$ (152) : Calc. % : C 71,02 H 7,95
Tr. : 70,80 7,91.

Spectre IR: 3 333 cm^{-1} (— OH, liaison hydrogène), 1 709 et 1 642 cm^{-1}.

Spectre UV: $\lambda_{max}^{EtOH} = 273$ mμ, $\varepsilon = 10\ 200$.

Benzylidène-3 diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 **17** *a*.

On tiédit au bain-marie un mélange de 640 mg de cétone **9** *a*, 700 mg de benzaldéhyde fraîchement distillée, 5 cm³ de méthanol, 0,34 cm³ de soude 5 N, puis on laisse 1 h à température ordinaire. Des cristaux jaune clair se déposent et sont filtrés F = 90-92°. Une recristallisation dans le méthanol donne 956 mg (87 %) de benzylidène-cétone **17** *a*.

Une partie est recristallisée pour analyse F = 99° (prismes incolores).

Analyse $C_{15}H_{16}O$(212) : Calc. % : C 84,87 H 7,60
Tr. : 85,03 7,74.

Spectre IR: 1 706 et 1 629 cm^{-1}.

Spectre UV: $\lambda_{max}^{EtOH} = 301$ mμ, $\varepsilon = 20\ 600$.

Acide homocaronique cis, **18**.

a) *A partir de l'hydroxyméthylène cétone* **17** *b*.

On utilise le mode opératoire décrit par Arigoni, Jeger et *al.* (16), 250 mg d'hydroxyméthylène cétone **17** *b* sont dissous dans 50 cm³ de soude 2 N, et traités par 20 cm³ de méthanol et 12,5 cm³ d'eau oxygénée à 30 % pendant une nuit avec agitation magnétique.

On acidifie par de l'acide chlorhydrique dilué, évapore à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif, extrait 5 fois par de l'éther chaud, sèche, évapore le solvant; les cristaux résiduels sont lavés par du benzène froid : 110 mg (40 %), F = 157-165°.

Ils sont recristallisés pour analyse F = 172° (méthanol-benzène).

Analyse $C_8H_{12}O_4$ (172) : Calc. % : C 55,80 H 7,03
Tr. : 56,05 6,77.

Spectre IR:* 1 709 et 1 692 cm^{-1}.

b) *A partir de la benzylidène cétone* **17** *a:*

290 mg de benzylidène cétone **17** *a* sont dissous dans 5 cm³ d'acide acétique glacial et 5 cm³ d'acétate d'éthyle.

En refroidissant à 0°, on y fait passer un courant d'oxygène ozonisé. Quand l'ozonolyse est terminée, on ajoute 2 cm³ d'une solution d'eau oxygénée à 30 volumes et on laisse une nuit à température ordinaire.

On neutralise par la soude 2 N et extrait à l'éther la fraction neutre. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 2 N et extraite 5 fois à l'éther; les extraits éthérés réunis sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, les cristaux résiduels sont lavés avec un peu de benzène froid : 140 mg (60 %) F = 165-167°.

Après recristallisation dans le mélange méthanol-benzène, le point de fusion, F = 172°, n'est pas abaissé par mélange avec l'acide obtenu par coupure oxydante de l'hydroxyméthylène cétone **17** *b*.

Acide diméthyl-4,4 hexène-2 dioïque-1,6 **20**.

52 mg d'acide homocaronique *cis* en solution dans 6 cm³ d'éther anhydre sont ajoutés à 10 cm³ d'une solution éthérée de diazométhane refroidie dans la glace. On abandonne 4 h à température ordinaire, puis on évapore sous vide l'éther et l'excès de diazométhane. Le diester brut **19** est saponifié par 100 mg de potasse dans 4 cm³ de méthanol pendant 2 h à reflux. Après refroidissement, on ajoute de l'eau et extrait les parties neutres à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée et extraite plusieurs fois à l'éther.

Les extraits éthérés réunis sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium.

L'évaporation du solvant laisse des cristaux qui sont lavés avec un peu de benzène froid, 43 mg (83 %) du diacide **20**, F = 124-126°; après une recristallisation dans l'eau, F = 134-135°. Widmark (14) indique, F = 133-135°.

Spectre IR:* 1 706 cm^{-1} (carbonyle acide), 1 695 et 1 647 cm^{-1} (acide αβ-éthylénique).

Synthèse de l'acide *iso-cis*-chrysanthème dicarboxylique.

Diméthyl-6,6 éthoxycarbonyl-3 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 **21**.

Dans un tricol de 500 cm³, on place 3 g (0,06 mole) d'une suspension d'hydrure de sodium à 50 % dans de l'huile minérale, 7,1 g (0,06 mole) de carbonate d'éthyle, et une goutte d'alcool. On ajoute, goutte à goutte, et en agitant, une solution de 3,7 g (0,03 mole) de cétone **9** *a* dans 30 cm³ d'éther anhydre, de façon à entretenir un bon reflux de l'éther. (Si la réaction ne démarre pas, ajouter une goutte d'alcool). On ajoute de temps en temps de l'éther anhydre afin d'avoir une pâte bien homogène.

L'addition terminée, on porte 2 h à reflux. Après refroidissement, on neutralise l'excès d'hydrure de sodium par un peu de méthanol, puis on jette sur de la glace pilée, et agite soigneusement de façon à dissoudre le sel de sodium de l'ester β-cétonique. On extrait à l'éther la fraction neutre. La phase aqueuse est alors acidifiée et extraite à l'éther. Cette solution éthérée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur sulfate de sodium. La distillation donne 5,1 g (86 %) de céto-ester **21**, donnant une coloration bleu intense avec une solution alcoolique de chlorure ferrique à 2 %. $Eb_{1,1} = 90\text{-}92°$; $n_D^{21,5} = 1,476\ 5$.

Un échantillon redistillé pour analyse a les constantes suivantes :

$Eb_{1,1} = 91\text{-}92°$; $n_D^{24,5} = 1,476\ 0$.

Analyse $C_{11}H_{16}O_3$ (196) : Calc. % : C 67,32 H 8,22
Tr. : 67,18 8,08.

Spectre IR: caractéristique d'ester β cétonique, 1 758-1 742-1 728-1 716-1 694-1 660, 1 642-1 612 cm^{-1}.
Spectre UV: λ_{max}^{EtOH} = 272 mμ, ε = 2 600.

Diméthyl-6,6 éthoxycarbonyl-3 hydroxyméthyl-3 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2 **22** *a.*

A 4,6 g de céto-ester **21**, on ajoute à 10°, en 5 mn, une suspension de 250 mg de chaux sodée dans 16 cm^3 de formol à 35 %. Le mélange est ensuite agité vigoureusement pendant 1 h, à température ambiante, sur une machine à secouer. Le milieu réactionnel est alors homogène; une goutte de liquide en est prélevée et ne donne qu'une faible coloration verdâtre dans une solution alcoolique à 2 % de chlorure ferrique.
On ajoute de la glace pilée, de l'éther, et acidifie par de l'acide sulfurique à 5 % jusqu'à pH légèrement acide. On extrait à l'éther, lave les fractions éthérées réunies, à l'eau salée jusqu'à neutralité, sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous vide, il reste 5,6 g d'alcool qui n'absorbe pas en UV et qui est utilisé brut à cause de sa fragilité.

Méthane sulfonate **22** *b.*

A une solution de 5,5 g d'alcool **22** *a* (0,024 mole) dans 10 cm^3 de pyridine anhydre, et refroidie dans la glace, on ajoute, goutte à goutte, rapidement, avec agitation, 2,6 g (0,025 mole) de chlorure de méthane sulfonyle dissous dans 3 cm^3 de pyridine anhydre. On abandonne une nuit au réfrigérateur (précipité blanc de chlorhydrate de pyridinium).
On jette sur de la glace pilée, acidifie par de l'acide sulfurique dilué et froid, extrait à l'éther, lave la phase éthérée à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau salée, sèche sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant sous vide, on obtient 5,2 g de méthane sulfonate **22** *b* qui est utilisé brut.
Spectre IR: 1 745 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 724 cm^{-1} (carbonyle cétone).

Acide cis-iso-chrysanthème dicarboxylique **23**.

A 1,2 g (0,004 mole) de méthane sulfonate **22** *b* brut, on ajoute une solution de 1,2 g (0,02 mole) de potasse dans 1 cm^3 d'eau, puis 2 cm^3 d'alcool à 95° pour homogénéiser. On porte au bain-marie bouillant pendant 5 mn et on abandonne une nuit à température ordinaire.
On jette sur glace et sépare de la manière habituelle les fractions neutre et acide.

1) *Fraction neutre:*

Après distillation au tube à boule, on obtient 130 mg (16 %) de produit identique par ses constantes physiques, ses spectres IR et UV au céto-ester **21**. $Eb_{0,9}$ = 90-100°; $n_D^{21,5}$ = 1,476 2.

Spectre UV: λ_{max}^{EtOH} = 272 mμ, ε = 1 420.

2) *Fraction acide:*

Après évaporation du solvant, il reste 390 mg (49 %) de cristaux blancs, F = 150-155° qui sont recristallisés dans le mélange benzène, ligroïne : 300 mg, F = 159-160°.

Analyse $C_{10}H_{14}O_4$ (198,21) : Calc. % : C 60,59 H 7,12
Tr. : 60,27 6,98.

Spectre IR:* 3 077 cm^{-1} OH acide, 1 686 carbonyle acide conjugué, 1 629 double liaison méthylène conjuguée.

Spectre RMN: (pyridine) (*).

δ = 1,17 ppm (3 H), singulet : méthyle cyclopropanique,
δ = 1,45 ppm (3 H) singulet : méthyle cyclopropanique,
δ = 3,24 ppm (2 H), doublet J = 6,5 Hz méthylène,
δ = 5,84 ppm (2 H), multiplet : protons vinyliques.

(*) Ce spectre est dû à l'obligeance du Dr. J. Parello que nous remercions vivement.

Acides dihydro chrysanthème dicarboxyliques cis **24**.

265 mg (0,001 33 mole) d'acide **23** en solution dans 10 cm^3 de méthanol, absorbent 60 cm^3 d'hydrogène, en présence de platine d'Adams. Après élimination du platine, et filtration sur 2 g de silice, on obtient 250 mg d'huile incolore, ne décolorant pas une solution diluée de permanganate de potassium, qui cristallise, F = 130-155°.
L'estérification par une solution éthérée de diazoéthane d'un échantillon de ces cristaux, et l'examen du diester résultant sur une colonne capillaire de 50 m, silicone SE 30, 150°, (Perkin Elmer F 20), montre 2 pics qui exaltent, par mélange, les *cis* dihydrochrysanthème dicarboxylates d'éthyle authentiques, obtenus par une autre voie (partie III).
Par recristallisation des diacides précédents, le point de fusion se stabilise à 160-163° (méthanol-benzène).

Analyse $C_{10}H_{16}O_4$ (200,23) : Calc. % : C 59,98 H 8,05
Tr. : 60,06 7,92.

Par mélange avec l'acide dihydro chrysanthème dicarboxylique *cis* A' F = 163-165° (partie III), le point de fusion n'est pas abaissé.

Essais de préparation de diazocétones par des méthodes ne nécessitant pas l'emploi du diazométhane.

Méthyl-7 oxo-3 octène-6 oate d'éthyle **11**.

Dans un tricol contenant 236 g (2 moles) de carbonate d'éthyle, 96 g (2 moles) d'une suspension à 50 % d'hydrure de sodium dans de l'huile minérale et 50 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute, avec bonne agitation, une solution de 126 g (1 mole) de méthyl-6 heptène-5 one-2 dans 300 cm^3 d'éther anhydre, de façon à entretenir le reflux du solvant.
(Si, après addition de quelques cm^3 de solution cétonique, la réaction ne démarre pas, on ajoute quelques gouttes d'alcool). Si le milieu devient trop épais, on ajoute de l'éther anhydre de façon à obtenir une pâte fluide.
Le reflux est ensuite maintenu pendant 2 h.
Après refroidissement, on jette sur glace, et extrait à l'éther. La phase aqueuse, contenant le sel de sodium de l'ester cétonique, est alors acidifiée par de l'acide sulfurique dilué, et extraite à l'éther. Cette phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, puis séchée sur sulfate de sodium. Après distillation, on obtient 147 g (74 %), $Eb_{0,3}$ = 86-91°.
La CPPV (silicone SE 30, 150°, PH_2 = 400 g) montre la présence de 2 produits en proportions relatives 40 et 60 %. Le pic (40 %) élué le premier est dû au céto-ester **10**, comme le montre le mélange avec un échantillon authentique. L'isomère **11** désiré, de point d'ébullition le plus élevé est séparé par distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante Nester Faust.

$Eb_{0,8}$ = 90°; n_D^{24} = 1,453 2.

Spectre IR: 1 745 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 721 cm^{-1} (carbonyle cétone).
Spectre RMN: en accord avec la structure proposée.

Acétyl-2 méthyl-5 hexène-4 oate d'éthyle **10**.

A été préparé (32) par action du bromhydrate d'isoprène sur le dérivé sodé de l'acétyl acétate d'éthyle, dans l'éthanol anhydre.

Eb_2 = 96-97°; n_D^{27} = 1,448 0.

Méthyl-6 oximino-1 heptène-5 one-2 **12**.

On ajoute 6,6 g (0,033 mole) de céto-ester **11** à une solution de 2,2 g (0,039 mole) de potasse dans 26 cm^3 d'eau. On abandonne 20 h à température ordinaire avec agitation. On extrait à l'éther la fraction neutre. A la phase aqueuse, on ajoute une solution de 2,7 g (0,039 mole) de nitrite de sodium dans 8 cm^3 d'eau. En maintenant la température entre 1 et 3°, on ajoute alors, goutte à goutte, de l'acide sulfurique à 20 % jusqu'à fin de décarboxy-

lation. Une couche organique jaune pâle est apparue lors de ce traitement. On extrait alors aussitôt à l'éther (un temps prolongé favorise la formation du dérivé nitrosé que l'on obtient sous forme de beaux cristaux bleus). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé.

1° $Eb_{0,6}$ = 45-55°; 0,25 g (méthyl-6 heptène-5 one-2).

2° $Eb_{0,6}$ = 105-107°; 2,9 g (57 %) de cétoxime; n_D^{24}=1,484 5.

Analyse $C_8H_{13}O_2N$ (155,19) :

Calc. % : C 61,91 H 8,44 N 9,03
Tr. : 62,03 8,29 9,21.

Spectre IR: 3 279, 1 692, 1 678, 1 000 cm^{-1}.
Spectre UV: λ_{max}^{EtOH} = 230 mμ (9 800).

Hydroxyméthylène-3 méthyl-6 heptène-5 one-2 **14**.

Préparé (26) par action du formiate d'éthyle sur la méthyl-6 heptène-5 one-2.

Azoture de tosyle.

Préparé (33) par action de l'azoture de sodium sur le chlorure de tosyle.

Diazo-3 méthyl-6 heptène-5 one-2 **15**.

A une solution, refroidie à 10°, de 12,4 g (0,08 mole) d'hydroxyméthylène cétone **14**, et 15,6 g (0,08 mole) d'azoture de tosyle, dans 200 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute, avec agitation, en 10 mn, 11,6 g (0,16 mole) de diéthylamine anhydre. On abandonne 45 mn à température ambiante, puis on jette sur glace, extrait à l'éther, sèche les fractions éthérées sur sulfate de sodium, évapore le solvant sous vide. Il reste 11 g d'huile jaune.

Spectre IR: 2 075, 1 637, 1 613 cm^{-1}.
Spectre UV: λ = 247 mμ (8 800), λ = 293 mμ (11 200).

Méthyl-6 heptadiène-3,5 one-2, **16** *a* + **16** *b*.

Une solution de 5 g de diazocétone **15** dans 1,5 l de cyclohexane anhydre est portée à reflux en présence de 1 g de poudre de cuivre. Après décomposition totale de la diazocétone (30 mn), on filtre la solution, distille le solvant, puis on rectifie le résidu sous vide, et sous azote.

Eb_{22} = 99-102°; 2 g (50 %); $n_D^{19,5}$ = 1,522 2.

J. Colonge et J. Varagnat (34) indiquent

Eb_{18} = 93°; n_D^{25} = 1,531 0.

pour un échantillon obtenu par une autre méthode.

Spectre IR: 5,95, 6,02, 6,13, 6,27, 6,35 μ.
Spectre UV: λ_{max}^{EtOH} = 292 mμ, ε = 18 000.
CPPV: (Silicone SE 30, 1.30 m, 113°, 210 g), 2 pics de surfaces égales.

Méthyl-6 heptanone-2.

496 mg (0,004 mole) de cétones **16** *a* + **16** *b* dissous dans 10 cm^3 de méthanol anhydre absorbent, en présence de 200 mg de palladium sur charbon à 5 %, 190 cm^3 d'hydrogène. Après filtration, et évaporation du solvant, on isole 460 mg de méthyl-6 heptanone-2

Eb_{15} = 58-60°; n_D^{21} = 1,413 5.

Spectre IR: 1 715 cm^{-1} (carbonyle cétone).
CPPV : (NPGS, 2,5 m, 110°, 180 g) 1 seul pic. Ces caractéristiques physiques sont identiques à celles d'un échantillon authentique obtenu par hydrogénation de méthyl-6 heptène-5 one-2, et en accord avec la littérature (35).

Bibliographie.

(1) N. A. Nelson et G. A. Mortimer, *J. org. Chem.*, 1957, **22**, 1146.
(2) O. L. Chapman, T. A. Rettig, A. A. Griswold, A. I. Dutton et P. Fitton, *Tetrahedron Letters*, 1963, p. 2049.
(3) G. W. Cannon, R. C. Ellis et J. R. Leal, *Organic Syntheses*, 1951, **31**, 74.
(4) R. B. Bates, G. Buchi, T. Matsuura et R. R. Schaffer, *J. amer. chem. Soc.*, 1960, **82**, 2327.
(5) I. M. Klotz, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 88.
(6) A. E. Gillam et T. F. West, *J. chem. Soc.*, 1945, p. 95.
(7) M. Delépine, *Bull. Soc. chim.*, 1936, p. 1369.
(8) Le Van Thoi, *Ann. Chim.*, 1955, p. 35.
(9) M. Harispe, A. Boime et R. Charonnat., *Bull. Soc. chim.* 1958, p. 481.
(10) F. Weygand et H. J. Bestmann, Synthesesen unter Verwendung von Diazoketonen, *Neueren Methoden der Präparativen Organischen Chemie*, p. 280, t. 3, Verlag Chemie, 1960. — W. Ried et H. Mengler, Zur präparativen Chemie der Diazocarbonyl-Verbindungen, *Fortschritte der chemischen Forschung*, 1965, **5**, 1-88.
(11) G. Stork et J. Ficini, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4678.
(12) W. Von E. Doering et W. R. Roth, *Angew. Chem.*, 1963, **75**, 27; — W. Von E. Doering et M. Pomerantz, *Tetrahedron Letters*, 1964, **17**, 961; — S. Masamune, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 735; — A. Small, *J. amer. chem. Soc.*, 1964, **86**, 2091; — F. Medina et A. Manjarrez, *Tetrahedron*, 1964, **20**, 1807; — S. Masamune et N. T. Castellucci, *Proc. chem. Soc.*, 1964, p. 298; — W. E. Doering, E. T. Fossel et R. L. Kaye, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 25; — D. Becker, H. J. E. Loewenthal, *Chem. Comm.*, 1965, p. 149; — V. Ioan, M. Popovivi, E. Mosanu, M. Eliean et C. D. Nenitescu, *Chem. Abstr.*, 1965, **63**, 4181 *f*; — P. K. Freeman et D. G. Kuper, *Angew. Chem.*, 1965, **77**, 741; — M. O. House, S. G. Boots et V. K. Jones, *J. org. Chem.*, 1965, **30**, 2519; — W. Kirmse et H. Dietrich, *Ber.*, 1965, **98**, 4027; — M. M. Fawzi et C. D. Gutsche, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1390.
(13) L. Crombie et S. H. Harper, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 2743.
(14) G. Widmark, *Arkiv. Kem.*, 1957, **11**, 195; *Chem. Abstr.*, 1958, **52**, 1109 *b*.
(15) J. Owen et J. L. Simonsen, *J. chem. Soc.*, 1933, p. 1225.
(16) H. Dutler, C. Canter, H. Ryf, E. C. Utzinger, K. Weinberg, K. Schaffner, D. Arigoni et O. Jeger, *Helv. chim. Acta*, 1962, **45**, 2346.
(17) L. Crombie, J. Crossley et D. A. Mitchard, *J. chem. Soc.*, 1963, p. 4957.
(18) F. W. Swammer et C. R. Hauser, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 1352.
(19) L. Daltroff, *Ann. Chim.*, 1940, **14**, 207.
(20) Ki-Wei Hiong, *Ann. Chim.*, 1942, p. 269.
(21) *a*) M. P. Cava, R. L. Litle et D. R. Napler, *J. amer. chem. Soc.*, 1958, **80**, 2257; — *b*) J. Meinwald, P. G. Gassman et E. G. Miller, *J. amer. chem. Soc.*, 1959, **81**, 4751; — *c*) G. Muller, Chanh Huynh et J. Mathieu, *Bull. Soc. chim.*, 1962, p. 296.
(22) W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, p. 722, Academic Press Inc., New York, 1964.
(23) M. S. Schechter, N. Green et F. B. Laforge, *J. amer. chem. Soc.*, 1949, **71**, 3165.
(24) P. Freon, *C. R. Acad. Sci.*, 1945, **221**, 753.
(25) M. Rosenberger, P. Yates, J. B. Hendrickson et W. Wolf, *Tetrahedron Letters*, 1964, p. 2285.
(26) J. Redel et P. Raymond, *Bull. Soc. chim.*, 1963, p. 251.
(27) G. Dupont et G. Brus, *Ann. Chim.*, 1923, **19**, 186.
(28) C. Djerassi et B. Tursch, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4609.
(29) Y. R. Naves, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 1372.
(30) Preparation of organic intermediates, D. A. Shirley, John Wiley and Sons, 1951, p. 242.
(31) L. Crombie et S. H. Harper, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 2743.
(32) G. I. Samokhvalov, M. A. Miropol's Kaya, L. A. Vakulova et N. A. Preobrazhenskii, *Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 3220 *b*.
(33) W. Von E. Doering et C. H. De Puy, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 5955.
(34) J. Colonge et J. Varagnat, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 1220.
(35) A. Ofner, W. Kimel, A. Holmgren et F. Forrester, *Helv. chim. Acta*, 1959, **42**, 2577.
(36) L. N. Owen et A. G. Peto, *J. chem. Soc.*, 1956, p. 1146.
(37) V. Franzen, *Ann.*, 1957, **602**, 199.
(38) H. Staudinger, W. Kreis et W. Schilt, *Helv. chim. Acta*, 1922, **5**, 743.
(39) R. P. Linstead, *J. chem. Soc.*, 1933, p. 580.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société chimique de France*.
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 4e trimestre 1966.
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1966, n° 11, p. 3499.

N° 598. — Synthèse et fragmentation de bicyclo (3.1.0) hexanones-2 substituées. II. — Acides (±) *iso trans* chrysanthémique et (±) *trans* chrysanthémique (*),

par Sylvestre Julia, Marc Julia et Gérard Linstrumelle.

(École Nationale Supérieure de Chimie, 11, rue Pierre-Curie, Paris, 5e.)

(Manuscrit reçu le 28.7.66.)

L'acide triméthyl-2,2,5 hexène-4 oïque **4** a été préparé par trois procédés : par transposition de l'ester **1** en présence d'hydrure de sodium, par saponification du nitrile **2** et par oxydation de l'aldéhyde **3**. Le nitrile **2** est obtenu en alcoylant l'isobutyronitrile par le chlorhydrate d'isoprène. L'aldéhyde **3** est préparé par action du bromhydrate d'isoprène sur le dérivé magnésié de la tertiobutyl-imine de l'isobutyraldéhyde.

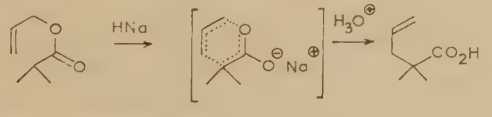
La diazocétone **5** est ensuite cyclisée en tétraméthyl-bicyclo-(3,1,0) hexanone **6**. L'oxime correspondante **7** traitée par le pentachlorure de phosphore donne principalement les nitriles chrysanthémiques *cis iso* **10** et *cis* **11** avec un peu de chloro-nitrile (**12**, X = Cl) et de lactames **8** et **9**. On a montré que la cyclisation du mésylate nitrile **16** par l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide conduisait aux nitriles dihydrochrysanthémiques *cis* (**12**, X = H) et *trans* **17**. Le mélange des nitriles **10** et **11** est saponifié puis traité par l'acide *p*-toluènesulfonique pour donner l'acide *trans* chrysanthémique (**14**, R = H).

Ce dernier se combine avec l'acide chlorhydrique pour donner l'acide *trans* chloro-dihydro chrysanthémique (**15**, X = Cl, R = H). En traitant ce dernier par une solution de potassium dans le triéthylcarbinol, on obtient facilement le nouvel acide *iso trans* chrysanthémique pur **13** cristallin et caractérisé par son amide.

Le but dans lequel nous avions entrepris la synthèse de bicyclo-(3,1,0) hexanones, était d'obtenir, par des réactions d'ouverture du cycle pentagonal, des composés cyclopropaniques apparentés à l'acide chrysanthémique. Nous nous proposions, en particulier, de fragmenter, par une réaction de Beckmann du second ordre, l'oxime **7** de la bicyclanone **6**. Il était certes possible d'obtenir cette cétone par méthylation classique de la diméthyl-6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone -2, ou de la triméthyl-3,6,6 bicyclo-(3,1,0) hexanone-2, déjà préparées dans la première partie. Mais il était bien plus intéressant de l'obtenir selon un procédé analogue par cyclisation d'une diazocétone (**5**, X = CHN_2) possédant déjà les groupements méthyles nécessaires, et de constater leur influence éventuelle sur le rendement de la réaction. Il convenait donc d'obtenir le nouvel acide diméthylé en α du groupement carboxylique **4**. De tels acides ne sont pas accessibles par les méthodes classiques. Nous avons étudié trois préparations simples de cet acide **4** :

a) *A partir du méthyl-2 butène-3 ol-2.*

Des acétates d'alcools tertiaires fragiles avaient pu être obtenus, avec d'excellents rendements, par action de l'anhydride acétique sur le dérivé sodé de l'alcool (1, 2). Le diméthyl vinyl carbinol, sodé par l'hydrure de sodium dans le benzène et traité ensuite, à froid, par le chlorure d'isobutyryle, donne 69 % d'ester **1**. Nous avons ensuite essayé une transposition du type Claisen de cet ester, par lente addition à une suspension d'hydrure de sodium dans le toluène bouillant, selon le mode opératoire décrit par K.C. Brannock *et al.* (3) pour l'isobutyrate d'allyle :



L'excellent rendement (82 %) que nous avons alors obtenu pour transformer l'ester **1** en acide **4**, rend cette méthode de transposition particulièrement intéressante pour préparer certains acides peu accessibles. Cette transposition ne peut avoir lieu qu'avec une base très forte telle que l'hydrure de sodium. Le sodium en poudre, dans les mêmes conditions, ne donne que 8 % d'acide de transposition et de l'acide isobutyrique.

b) *A partir d'isobutyronitrile et d'isoprène.*

Le chlorhydrate d'isoprène, obtenu par action de l'acide chlorhydrique sur l'isoprène (4) est condensé sur l'isobutyronitrile, en présence d'amidure de sodium dans le benzène bouillant, en utilisant le mode opératoire de Ziegler (5). Le nitrile **2**, ainsi aisément accessible, est saponifié en acide **4** désiré par la potasse glycolique.

Dans le procédé d'alcoylation de l'isobutyronitrile que nous venons de citer, le bromhydrate d'isoprène ne peut être utilisé, le rendement en nitrile ne dépassant pas 10 %; la température élevée provoque la déshalogénation du bromure, en régénérant l'isoprène. Il convient alors de choisir des conditions plus douces, telles que l'action, à froid, du diéthylamidure de bromomagnésium, ou le diéthylamidure de lithium dans l'éther.

c) *A partir d'isobutyraldéhyde et d'isoprène.*

La récente méthode de Stork et Dowd (6) permet d'obtenir des aldéhydes peu accessibles. Le bromhydrate d'isoprène est condensé sur le dérivé magnésié de la tertiobutyl imine de l'isobutyraldéhyde dans le tétrahydrofuranne. L'aldéhyde **3**, ainsi obtenu avec un rendement de 48 % est oxydé par la méthode classique de Delépine (7).

L'acide **4**, étant désormais très aisément accessible, la diazocétone (**5**, X = CHN_2) est préparée et cyclisée dans le cyclohexane à reflux, en présence de poudre de cuivre, selon la méthode indiquée dans la première partie de ce travail. La tétraméthylcétone **6** est obtenue avec un rendement élevé (70 % par rapport à l'acide **4**). Ceci peut s'expliquer par le fait que la molécule ayant deux groupes gem-diméthyles a tendance à se replier sur elle-même, les centres réactionnels se trouvant ainsi proches l'un de l'autre.

De nombreuses études (8, 9), en particulier celles de Conley *et al.* (10), ont montré l'intérêt des fragmentations de Beckmann pour la préparation de nitriles éthyléniques à partir d'oximes de cétones α, α disubstituées :
L'oxime **7**, traitée à 0° dans l'éther par le pentachlorure de phosphore, a donné :

— 70 % de *deux nitriles* **10** et **11**. Leurs proportions respectives 8 : 2 ont pu être précisées en CPPV sur des colonnes de Carbowax ou de Silicone SE 30. Le spectre IR du mélange, par une bande intense à 885 cm^{-1} et un pic aigu à 1 647 cm^{-1} montre bien la présence d'une double liaison en bout de chaîne, attribuable au nitrile **10**,

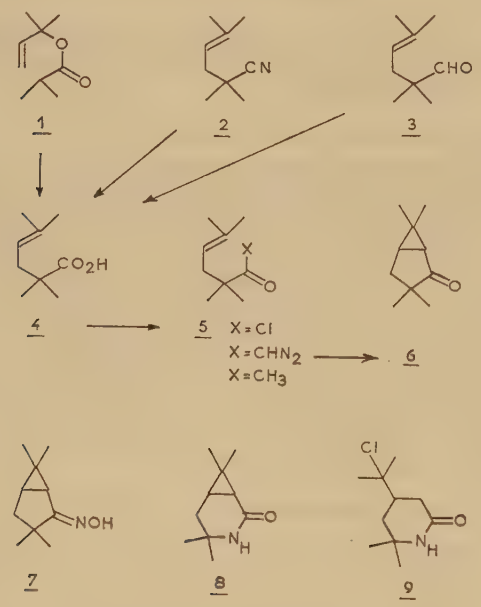
(*) Cet article recouvre une partie du travail de Gérard Linstrumelle pour une thèse de Doctorat d'État ès Sciences Physiques, Faculté des Sciences de l'Université de Paris, 1966, enregistrée sous le n° A. O. 1027 au Centre National de la Recherche Scientifique.

Ce travail avait fait l'objet d'une communication préliminaire : *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2693.

— 5 % de *chloro-nitrile* (**12**, X = Cl) dû à l'action de l'acide chlorhydrique, libéré lors de la fragmentation de Beckmann. La structure de ce chloro-nitrile a été prouvée par son analyse, son spectre IR et sa saponification. Cette dernière donne un acide dont le spectre IR est identique à celui de l'acide chrysanthémique, mais présente en plus une bande méthylène à 885 cm^{-1} (il y a donc eu déchlorhydration au cours de la saponification). L'isomérisation par l'acide *para* toluène sulfonique selon Matsui *et al.* (11), donne un acide rigoureusement identique (point de fusion mélange et spectres IR) à l'acide chrysanthémique,

— et 3 % de *chloro-lactame* **9** cristalline et aisément séparable. L'analyse centésimale, les spectres IR et RMN, ainsi que son origine permettent de lui attribuer la formule **9**; dans les réarrangements de Beckmann, l'atome d'azote est généralement fixé sur le carbone le plus substitué.

Pour éviter la formation de produits chlorés, on peut ajouter un peu de pyridine dans le milieu réactionnel, afin d'absorber l'acide chlorhydrique libéré. La présence de chloro-nitrile est ainsi évitée, mais les proportions respectives 60 : 40 des nitriles **10** et **11** sont modifiées. A la place de la chloro-lactame **9**, on obtient une lactame non chlorée de structure très probable **8**.



1 2 3 4 5 6 7 8 9

Ces nitriles **10** et **11** étant obtenus par ouverture d'un cycle dans des conditions douces, devraient être *cis*. Cela a été vérifié par leur hydrogénation en un nitrile unique et identique en tous points à un échantillon authentique de nitrile *cis* dihydrochrysanthémique (**12**, X = H). Le mélange des nitriles **10** et **11** est presque totalement transformé en *cis* chrysanthémonitrile **11**, par action de l'acide *para*-toluène sulfonique dans le xylène. Cette isomérisation a lieu sans doute par une protonation de la double liaison terminale puis déprotonation pour donner le produit le plus stable.

Un nitrile dihydrochrysanthémique avait déjà été obtenu au laboratoire (13) par cylisation du triméthyl-3,3,6 méthanesulfonoxy-4 heptane nitrile **16**, mais la stéréochimie des isomères formés n'avait pas été étudiée. Dans de telles réactions, le choix de la base et du solvant jouent un rôle essentiel comme l'ont montré les travaux de McCoy (14) et de R. Fraisse-Jullien et ses coll. (15), ainsi que des résultats récents obtenus au laboratoire (16). Nous avons donc examiné de nouveau la cyclisation du mésylate nitrile **16**. Ce dernier a été soumis à l'action de l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide. En opérant à 20°, on obtient une proportion notable de nitrile *cis* dihydrochrysanthémique (**12**, X = H) par rapport au *trans*, 60 : 40. On a constaté que la température exerce une légère influence sur la proportion des deux isomères *cis* et *trans*, qui devient à peu près égale, en opérant à 100°.

La saponification du mélange des nitriles *cis* **10** et **11** a été effectuée par la potasse dans l'éthylène glycol, c'est-à-dire dans des conditions épimérisantes, comme l'a montré Harper (17). Cela conduit à un mélange contenant essentiellement les acides *iso trans* **13** et *trans* chrysanthémique (**14**, R = H) et un peu des acides *iso cis* et *cis* chrysanthémiques. L'analyse de ce mélange a été effectuée par estérification à l'aide de diazométhane, ce qui donne un mélange des quatre esters chrysanthémiques non séparables par CPPV sur des colonnes ordinaires; mais en opérant avec une colonne capillaire très puissante, on peut obtenir une séparation analytique, qui est confirmée par examen du produit d'hydrogénation qui ne contient plus que les deux isomères *cis* et *trans* dihydrochrysanthémates de méthyle. L'équilibration n'est donc pas totale, comme nous l'avons constaté par ailleurs pour de nombreux esters cyclopropaniques. Le traitement du mélange riche en acides **13** et (**14**, R = H) par un peu d'acide *para* toluène sulfonique dans le xylène, selon Matsui et Uchiyama (18), et selon Langlois (19) donne enfin l'acide (±) *trans* chrysanthémique (**14**, R = H) pur, dont le point de fusion, F = 49-51°, n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon authentique, F = 51-52°.

L'hydrogénation du mélange riche en acides (**13** et **14**, R = H), par le platine d'Adams dans l'éthanol, donne l'acide *trans* dihydrochrysanthémique, accompagné de 16 % d'acide *cis* dihydro, comme le montre l'examen en CPPV des esters méthyliques correspondants. Le spectre IR de l'acide ainsi obtenu est superposable à celui d'un échantillon authentique synthétisé au laboratoire (13) et son ester de *para* phényl phénacyle F = 101° est identique (point de fusion mélange) à un échantillon authentique F = 98-99°.

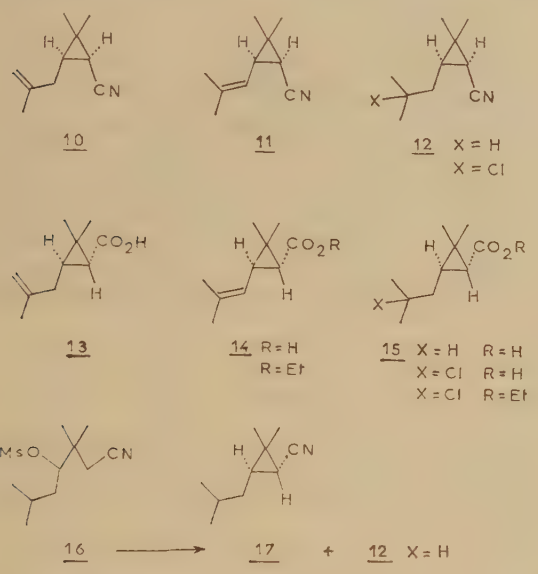
Nous avons maintenant jugé utile d'obtenir le nouvel acide *iso trans* chrysanthémique **13** à l'état pur. Une chromatographie gazeuse préparative des esters obtenus plus haut n'était pas réalisable et il fallait chercher une autre voie.

Une méthode de création de double liaison pouvait être l'élimination E_2 anti-Saytzeff d'un dérivé halogéné tel que **15** (X = Cl). Le chloro-ester (**15**, X = Cl, R = Et) est aisément accessible à partir du chrysanthémate d'éthyle. Celui-ci, obtenu par action du diazoacétate d'éthyle sur le diméthyl-2,5 hexadiène-2,4, est un mélange des deux isomères *cis* et *trans*. Il faut donc tout d'abord obtenir l'isomère *trans* pur.

L'action des bases est bien connue pour réaliser une telle transformation. Si le tertioamylate de sodium dans le benzène isomérise très bien le mélange *cis-trans* chrysanthémate d'éthyle (il reste moins de 3 % d'isomère *cis* à la fin du traitement), cette réaction s'accompagne d'une très forte *trans*-estérification en chrysanthémate de tertioamyle. Si l'on désire éviter cette *trans*-estérification, il convient d'utiliser l'éthylate de sodium dans l'éthanol ou le toluène à reflux pendant un temps prolongé. Ces conditions permettent l'équilibration d'une manière satisfaisante, tout en évitant l'inconvénient d'un chauffage en tube scellé (21).

Le chloro-ester (**15**, X = Cl, R = Et), a été obtenu quantitativement par action sur l'ester **14** de l'acide chlorhydrique gazeux dans l'éther anhydre et a été soumis à l'action de nombreux agents déshalogénants. Si le tertioamylate de sodium dans le benzène ne provoque que très difficilement la déchlorhydratation, comme l'avait déjà constaté M. Langlois (19), la collidine, la diéthylaniline, le tertiobutylate de potassium ou l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide, l'éthylate de sodium dans l'éthanol, donnent une élimination conforme à la règle de Saytzeff : il se forme essentiellement du chrysanthémate d'éthyle (**14**, R = Et), 70 % contre 30 % d'isomère *iso*. Le simple chauffage du chloroester (**15**, X = Cl, R = Et) dans le dichlorobenzène à 180° produit aussi le même pourcentage en isomères normal et *iso*. Par contre, le trai-

tement du chloro-ester par la potasse dans l'éthanol aqueux donne 50 % d'acide *iso*. Les conditions les meilleures sont celles recommandées par H.C. Brown *et al.* (22); le traitement du chloro-ester (**15**, X = Cl, R = Et) par une solution de potassium dans le triéthylcarbinol donne directement, lorsqn'on opère sur de petites quantités, un mélange d'acides contenant essentiellement (75 %) l'acide *iso trans* chrysanthémique. Les mêmes conditions transforment l'acide *trans* chlorodihydrochrysanthémique (**15**, X = Cl, R = H) en un mélange contenant 15 % d'acide *trans* et 85 % d'acide *iso trans* désiré **13** qui est purifié aisément par recristallisation dans le pentane. Le nouvel acide *iso trans* chrysanthémique **13** a été caractérisé par ses spectres IR et RMN, et un amide. Son hydrogénation conduit bien à l'acide *trans* dihydrochrysanthémique pur.



Nous remercions le *Centre National de la Recherche Scientifique* dont l'appui financier a permis la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale.

Bromhydrate d'isoprène.

a) On agite vigoureusement à l'aide d'un vibreur un mélange de 340 g (5 moles) d'isoprène et de 1 l d'acide bromhydrique à 48 % à 10° pendant 2 h. On décante, extrait la phase aqueuse au pentane, lave les phases organiques réunies à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau salée, sèche sur sulfate de sodium.

La distillation donne 360 g (48 %) de bromhydrate d'isoprène : $Eb_{100} = 72\text{-}74°$; $n_D^{21} = 1{,}490\ 6$; Litt. (20) $Eb_{12} = 26\text{-}33°$.

b) Le bromhydrate d'isoprène peut également être préparé à partir du diméthyl vinyl carbinol, selon Simon, Kaufmann et Schinz (23) avec un rendement de 75 %.

Chlorhydrate d'isoprène.

Il est préparé (4) avec un rendement de 55 %, à partir d'isoprène et d'acide chlorhydrique.

N-tertiobutyl imino-1 méthyl-2 propane.

Ce produit est préparé selon Tiollais (24) à partir de l'isobutyraldéhyde et de la tertiobutylamine

$Eb_{690} = 55°$; $n_D^{21} = 1{,}406\ 8$; Rdt = 44 %.

Triméthyl-2,2,5 hexène-4 al **3**.

On opère selon le procédé général de G. Stork et S. R. Dowd (6).

On prépare une solution de bromure d'éthyle magnésium à partir de 9,6 g (0,4 mole) de magnésium et de 43,6 g (0,4 mole) de bromure d'éthyle dans 130 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre.

51 g (0,4 mole) de N-tertiobutyl imino-1 méthyl-2 propane dissous dans 50 cm³ de tétrahydrofuranne sont ajoutés rapidement, et la solution est portée à reflux pendant 22 h (dégagement d'éthane). Après avoir ajouté 100 cm³ de tétrahydrofuranne, pour éviter la cristallisation du magnésien, on ajoute, avec vigoureuse agitation, en maintenant la température vers 15-20°, une solution de 60 g (0,4 mole) de bromhydrate d'isoprène dans 100 cm³ de tétrahydrofuranne (réaction très exothermique).

L'agitation est poursuivie pendant une nuit, à température ambiante. Le mélange est finalement porté 1 h à reflux.

L'hydrolyse est effectuée par addition d'une solution d'acide chlorhydrique concentré dans 3 fois son volume d'eau, jusqu'à pH acide. L'agitation est ensuite maintenue pendant 3 h.

On extrait alors à l'éther, lave la solution éthérée au bicarbonate de sodium. Après évaporation de l'éther, la distillation donne 27 g (48 %) d'aldéhyde **3**.

$Eb_{23} = 72\text{-}74°$; $n_D^{26} = 1{,}436\ 7$.

Spectre IR: 1 724 cm^{-1} (carbonyle aldéhyde), 882 cm^{-1} (double liaison).

Dinitro-2,4 phényl hydrazone, F = 123-124° (acétate d'éthyle).

P. Cresson (25) qui a obtenu cet aldéhyde par une autre voie, indique :

$Eb_{20} = 65\text{-}66°$; $n_D^{20} = 1{,}439\ 0$; 2,4 DNP; F = 125°.

Triméthyl-2,2,5 hexène-4 nitrile **2**.

a) par le diéthylamidure de lithium.

A une solution éthérée de phényl lithium, obtenue (26) à partir de 62,8 g (0,4 mole) de bromobenzène et de 5,6 g (0,8 mole) de lithium coupé en très fines lamelles, dans 210 cm³ d'éther anhydre, on ajoute, à température ordinaire, goutte à goutte, 29 g (0,4 mole) de diéthylamine anhydre, puis abandonne 30 mn.

27,6 g (0,4 mole) d'isobutyronitrile sont alors ajoutés goutte à goutte, à température ordinaire. On abandonne de nouveau 30 mn, puis ajoute, à 20°, goutte à goutte, avec bonne agitation, 60 g (0,4 mole) de bromhydrate d'isoprène dans 150 cm³ d'éther anhydre.

On porte à reflux 10 mn, et abandonne pendant la nuit. On jette sur glace, décante la phase éthérée, extrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases éthérées réunies sont lavées avec de l'acide sulfurique dilué, au bicarbonate de sodium aqueux, à l'eau, séchées.

Après évaporation des solvants, la distillation donne 34 g (62 %) de nitrile **2**, $Eb_{22} = 85\text{-}87°$; $n_D^{21} = 1{,}439\ 3$.

Une portion est redistillée pour analyse.

$Eb_{22} = 86°$; $n_D^{18} = 1{,}435\ 1$.

Analyse $C_9H_{15}N$ (137) :

Calc. % :	C 78,77	H 11,02	N 10,21
Tr. :	78,57	11,03	10,34.

Spectre IR: 2 242 cm^{-1} (nitrile), 1 672 cm^{-1} (double liaison).

Spectre de RMN: (liquide pur).

1 singulet à 1,25 ppm (6 H) : méthyles en α de CN,
2 singulets à 1,64 et 1,75 ppm (6 H) : $(CH_3)_2C=$,
1 doublet centré à 2,19 ppm, J = 7,5 cps (2 H) : $-CH_2-$,
1 triplet centré à 5,25 ppm, J = 7,5 cps (1 H) : H vinylique.

b) Par le diéthylamidure de bromomagnésium.

A une solution de bromure d'éthyle magnésium, préparée à partir de 9,6 g (0,4 mole) de magnésium, et de 43,6 g (0,4 mole) de bromure d'éthyle, dans 170 cm³ d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte, avec agitation, 33,2 g (0,4 mole) de diéthylamine anhydre, puis on porte à reflux jusqu'à cessation de dégagement d'éthane (10-15 mn). Le test de Gilman est alors négatif. En refroidissant dans la glace, 27,6 g (0,4 mole) d'isobutyronitrile sont ajoutés goutte à goutte, puis on porte 10 mn à reflux.

On ajoute ensuite une solution de 60 g (0,4 mole) de bromhydrate d'isoprène dans 120 cm³ d'éther anhydre, de façon à entretenir un léger reflux du solvant. Après la fin de l'addition, le reflux est maintenu pendant 45 mn, et on abandonne la nuit à température ordinaire.

On jette sur glace, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases éthérées réunies sont lavées avec de l'acide sulfurique dilué, avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation, on distille :

$Eb_{750} = 105\text{-}110°$; 12 g d'isobutyronitrile.

$Eb_{23} = 88°$ 31 g; $n_D^{22} = 1{,}431\ 4$.

(Rdt = 96 % par rapport à l'isobutyronitrile consommé).

c) Par l'amidure de sodium.

Dans un tricol, avec agitation on porte à reflux une solution de 28 g (0,5 mole) d'isobutyronitrile dans 100 cm³ de benzène anhydre.

On ajoute alors, de façon à entretenir le reflux, un mélange de 53 g (0,5 mole) de chlorhydrate d'isoprène, 20 g (0,5 mole) d'amidure de sodium (Fluka), dans 140 cm³ de benzène anhydre, par l'intermédiaire d'une ampoule cylindrique dans laquelle on maintient une bonne agitation mécanique, afin de conserver l'amidure de sodium en suspension homogène. (Pour obtenir cet amidure finement pulvérisé, il a été préalablement agité magnétiquement dans le benzène pendant 1 h.) Le reflux est ensuite maintenu pendant 1 h. Après refroidissement, on jette sur glace, décante la phase benzénique, extrait la phase aqueuse à l'éther. Les fractions organiques réunies sont lavées avec de l'acide sulfurique dilué, puis avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, séchées. Après évaporation des solvants, la distillation donne :

1) 9 g d'isobutyronitrile; $Eb_{750} = 107°$.

2) 32 g (87 % par rapport à l'isobutyronitrile consommé) de nitrile **2**.

$Eb_{25} = 90°$; $n_D^{19} = 1{,}434\ 7$.

Isobutyrate de (méthyl-2 butène-3)yle-2 **1**.

Dans un tricol rodé muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux, avec garde à « actigel », et d'une ampoule à brome, on place 47 g (1 mole) d'une suspension d'hydrure de sodium à 53 % dans de l'huile minérale et 1,2 l de benzène anhydre. On ajoute, à température ordinaire, goutte à goutte, assez rapidement, et en agitant, 86 g (1 mole) de diméthylvinyl carbinol distillé sur baryte. On porte à reflux jusqu'à ce que tout l'hydrure de sodium ait réagi (5 h).

L'agitation étant maintenue, on refroidit par un bain de carboglace à — 15°, et on ajoute, goutte à goutte, de façon à ce que la température du milieu réactionnel reste comprise entre 0 et 4°, une solution de 104 cm³ (1 mole) de chlorure d'isobutyryle (31) dans 50 cm³ de benzène anhydre (réaction exothermique). On laisse une nuit à température ordinaire, jette dans l'eau, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther; les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, séchées sur sulfate de sodium.

La distillation donne 108 g (69 %) d'ester **1**, $Eb_{42} = 68°$; $n_D^{20} = 1{,}411\ 2$.

Une fraction est distillée pour analyse :

$Eb_{10} = 39°$; $n_D^{22,5} = 1{,}411\ 3$.

Analyse $C_9H_{16}O_2$ (156) : Calc. % : C 69,19 H 10,32
Tr. : 69,34 10,29.

Spectre IR: 3 058, 1 645, 1 414 cm⁻¹ (vinyl), 1 736 cm⁻¹ (carbonyle ester).

Acide triméthyl-2,2,5 hexène-4 oïque **4**.

a) *Par transposition de l'ester* **1**.

Dans un tricol muni d'un agitateur mécanique, d'un réfrigérant à reflux, avec garde à « actigel », et d'une ampoule à brome, on place 24 g (0,5 mole) d'une suspension d'hydrure de sodium à 53 % dans de l'huile minérale et 160 cm³ de toluène anhydre. On porte la température de ce mélange à 110°, et on ajoute, goutte à goutte, lentement (1 h) 78 g (0,5 mole) d'ester **1**, sous très bonne agitation mécanique. Un abondant dégagement d'hydrogène se produit.

Après la fin de l'addition, on laisse 2 h à 110°, en maintenant une vigoureuse agitation de façon à ce que le milieu réactionnel soit une pâte bien fluide et homogène.

Après refroidissement, on ajoute 10 cm³ de méthanol, pour détruire l'excès d'hydrure de sodium, et jette sur de la glace pilée. Après extraction de la fraction neutre par de l'éther, on acidifie la couche aqueuse par de l'acide chlorhydrique 2 N et extrait à l'éther, 3 fois. Les fractions éthérées sont réunies, lavées à l'eau, et séchées sur sulfate de sodium.

Après distillation, on obtient 64 g (82 % d'acide **4**), $Eb_{0,5} = 88°$; $n_D^{21,5} = 1{,}448\ 9$.

Une fraction est distillée pour analyse :

$Eb_{0,6} = 91°$; $n_D^{23,5} = 1{,}448\ 7$.

Analyse $C_9H_{16}O_2$ (156) : Calc. % : C 69,19 H 10,32
Tr. : 68,85 10,17.

Spectre IR: 1 704 cm⁻¹ (carbonyle acide).

L'amide est préparé selon la méthode de Boissonnas (28) et recristallisé pour analyse. F = 73° (éther-éther de pétrole).

Analyse $C_9H_{17}ON$ (155) :

Calc. % : C 69,63 H 11,04 N 9,02
Tr. : 69,30 11,34 9,08.

b) *Par oxydation du triméthyl-2,2,5 hexène-4 al* **3**.

Une solution de 28 g (0,2 mole) de nitrate d'argent dans 14 cm³ d'eau distillée est ajoutée à 14 g (0,1 mole) de triméthyl-2,2,5 hexène-4 al dans 70 cm³ de méthanol. On ajoute goutte à goutte, en 2 h, avec agitation magnétique, une solution de 14 g (0,35 mole) de soude dans 500 cm³ d'eau. L'agitation est ensuite maintenue pendant 15 h à température ordinaire. L'oxyde d'argent est éliminé par filtration, puis lavé à l'eau. On extrait à l'éther la fraction neutre. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide sulfurique dilué, et extraite à l'éther. Après lavage à l'eau, et sèchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant, le résidu est distillé.

13,2 g (85 %); $Eb_{0,7} = 87°$; $n^{23} = 1{,}448\ 1$.

Le spectre IR est superposable à celui de l'acide préparé au *a*).

c) *Par saponification du triméthyl-2,2,5 hexène-4 nitrile* **2**.

34,3 g (0,25 mole) de triméthyl-2,2,5 hexène-4 nitrile **2**, 150 cm³ de glycol éthylénique et 45 g (0,8 mole) de potasse sont portés à reflux pendant 36 h.

Après dilution dans l'eau, la fraction neutre est extraite à l'éther. La phase aqueuse est ensuite acidifiée, l'acide est extrait à l'éther; l'extrait éthéré est lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. La distillation donne 33 g (85 %) d'acide **4**.

$Eb_{0,5} = 88°$; $n_D^{20,5} = 1{,}447\ 8$.

Le spectre IR est superposable à celui de l'acide préparé aux paragraphes précédents.

Triméthyl-3,3,6 heptène-5 one-2 (**5**, X = CH_3).

a) *A partir de l'acide* **4**.

A 1,1 g de lithium coupé en très fines lamelles, et recouvert de 20 cm³ d'éther anhydre, on ajoute lentement une solution de 12 g d'iodure de méthyle dissous dans 20 cm³ d'éther anhydre, de façon à entretenir un doux reflux. L'addition terminée, on maintient l'agitation 1 h.

On ajoute alors, goutte à goutte, une solution de 2,6 g d'acide **4** dans 10 cm³ d'éther anhydre, ce qui produit une douce ébullition. On laisse l'agitation pendant une nuit, puis on hydrolyse par un mélange eau-glace, le lithium en excès ayant été filtré. La phase éthérée est décantée, et la couche aqueuse extraite à l'éther. Les extraits éthérés sont réunis, lavés avec une solution de bicarbonate de sodium, et séchés sur sulfate de sodium anhydre.

La distillation donne 2,32 g (89 %) de cétone (**5**, X = CH_3)

$Eb_{17} = 84°$; $n_D^{20} = 1{,}447\ 9$.

Cette cétone est redistillée pour analyse :

$Eb_{18} = 84°$; $n_D^{20} = 1{,}446\ 6$.

Analyse $C_{10}H_{18}O$ (154) : Calc. % : C 77,86 H 11,76
Tr. : 77,76 11,92.

Spectre IR: 1 709 cm⁻¹ (carbonyle cétone), 1 239, 1 163 (méthyl-cétone).

Spectre de RMN: ($CDCl_3$) :

δ = 1,1 ppm (6 H), singulet : gem-diméthyle,
δ = 1,61 ppm (3 H), CH_3 sur la double liaison,
δ = 1,70 ppm (3 H), CH_3 sur la double liaison.
δ = 2,09 ppm (3 H), singulet : méthylcétone,
δ = 2,21 ppm (2 H), doublet J = 7,5 Hz,
δ = 5,03 ppm (1 H), triplet J = 7,5 Hz, proton oléfinique.

b) *A partir du nitrile* **2**.

On prépare une solution éthérée d'iodure de méthyle magnésium à partir de 12 g (0,5 mole) de magnésium et de 71 g (0,5 mole) d'iodure de méthyle. On distille ensuite l'éther en ajoutant simultanément 30 cm³ de toluène anhydre.

La solution est alors amenée à température ordinaire et on ajoute rapidement 27,4 g (0,2 mole) de nitrile **2**. On porte le mélange pendant 16 h à reflux. Après refroidissement, on verse doucement la solution sur de la glace pilée, puis on acidifie par de l'acide acétique pur. On abandonne ensuite une nuit à température ordinaire.

On décante la phase toluénique, extrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, puis avec une solution de bicarbonate de sodium jusqu'à neutralité et de nouveau à l'eau. Après sèchage et évaporation des solvants, on distille le résidu 23,6 g (76 %) de cétone (**5**, X = CH_3).

$$Eb_{22} = 86°; \qquad n^{21} = 1,444\ 6.$$

Le spectre IR de ce produit est superposable à celui de la cétone obtenue précédemment (à partir de l'acide **4**).

Chlorure de l'acide triméthyl-2,2,5 hexène-4 oïque (**5**, X = Cl).

On ajoute une solution de 36 cm³ de chlorure d'oxalyle dans 45 cm³ de ligroïne (Eb = 60-80°) à une solution refroidie dans la glace de 47 g d'acide **4** dans 90 cm³ de ligroïne (Eb = 60-80°), puis on laisse revenir à température ordinaire; un abondant dégagement gazeux se produit pendant la première heure.

On abandonne ensuite pendant 1 h encore, puis le solvant et l'excès de réactif sont évaporés sous vide. Le chlorure d'acide brut (**5**, X = Cl), de couleur jaune très clair, est mis en solution dans 600 cm³ d'éther anhydre. Cette solution est divisée en deux parties égales.

Diazo-1 triméthyl-3,3,6 heptène-5 one-2 (**5**, X = CHN_2).

Chacune des solutions éthérées de 300 cm³ de chlorure d'acide (**5**, X = Cl) est ajoutée goutte à goutte, à une solution éthérée de 750 cm³ de diazométhane, refroidie à 0°, préparée à partir de 81 g de nitrosométhylurée et de 202 cm³ de potasse à 50 %. On abandonne au réfrigérateur pendant une nuit, puis on chasse l'éther sous vide.

Spectre IR: 2 105, 1 629, 1 342 cm^{-1}.

Tétraméthyl-3,3,6,6 bicyclo (3,1,0) hexanone-2 **6**.

Les 2 portions de diazocétone (**5**, X = CHN_2) obtenues précédemment sont dissoutes dans 2,7 l de cyclohexane, traitées par 2 g de poudre de cuivre, et le mélange est chauffé à reflux jusqu'à cessation du dégagement d'azote (45 mn).

On filtre le cuivre, distille le cyclohexane, puis le résidu : 32 g (70 %) de cétone **6** $Eb_{10} = 72°$ $n_D^{20} = 1,460\ 2$.

Une fraction est redistillée pour analyse :

$$Eb_{12} = 75°; \qquad n_D^{22,5} = 1,459\ 5.$$

Analyse $C_{10}H_{16}O$ (152) : Calc. % : C 78,89 H 10,59
Tr. : 78,88 10,69.

Spectre IR :* 1 727 cm^{-1} (carbonyle cétone).

Spectre de RMN: 4 singulets à δ = 0,84, 0,89, 0,95 et 1,07 ppm (4 CH_3), un massif centré à δ = 1,60 ppm (4 H).

Oximino-2 tétraméthyl-3,3,6,6 bicyclo (3,1,0) hexane **7**.

11 g de cétone **6**, 80 cm³ de pyridine, 60 cm³ d'éthanol anhydre et 16 g de chlorhydrate d'hydroxylamine sont portés à reflux pendant 8 h.

Après évaporation de la majeure partie de l'alcool, on ajoute de l'eau, et extrait trois fois à l'éther. Les extraits éthérés réunis sont lavés avec une solution froide d'acide sulfurique N, à l'eau et séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, on obtient 10,8 g d'oxime brute qui, recristallisée dans l'éther de pétrole, donnent 9,6 g (80 %) d'oxime, F = 86-88°. Elle est recristallisée pour analyse : F = 90-91°.

Analyse $C_{10}H_{17}ON$ (167) :

Calc. % : C 71,81 H 10,25 N 8,38
Tr. : 71,77 10,38 8,51.

Spectre IR: 3 268 cm^{-1} (hydroxyle), 1 675 cm^{-1} (groupement C = N —).

Fragmentation de l'oxime **7** *par le pentachlorure de phosphore.*

On ajoute, par petites portions, sous bonne agitation, en 30 mn, 8,61 g d'oxime **7**, à une suspension de 16,8 g de pentachlorure de phosphore dans 200 cm³ d'éther anhydre, refroidie à — 3°; la réaction est très exothermique.

On laisse agiter magnétiquement une nuit, à température ordinaire. Il se forme un fin précipité blanc. On filtre rapidement sur buchner, pour recueillir ce précipité et l'excès de pentachlorure de phosphore.

a) Ce solide est jeté dans la glace, extrait au chloroforme. La solution chloroformique, lavée au bicarbonate de sodium aqueux, à l'eau et séchée, laisse après évaporation, 309 mg (3 %) de *chlorolactame* **9**, F = 142-145°. Le test de Beilstein est positif. Elle est recristallisée pour analyse.

F = 154° (benzène-ligroïne (Eb = 60-80°).

Analyse $C_{10}H_{18}ONCl$ (203,6) :

Calc. % : C 59,25 H 8,88 N 6,90 Cl 17,43
Tr. : 59,25 9,01 6,66 17,21.

Spectre IR: 3 155, 3 021, 2 950 cm^{-1} (groupement N — H), 1 658 cm^{-1} (carbonyle de lactame), 785 cm^{-1} (groupement C — Cl).

Spectre de RMN: ($CDCl_3$), 4 singulets à δ = 1,25-1,30-1,54-1,58 ppm (4 méthyles).

b) Le filtrat est lavé avec une solution froide de bicarbonate de sodium, puis à l'eau, séché sur sulfate de sodium.

La distillation donne :

1) $Eb_{0,5}$ = 58-59°, 5,9 g (77 %) de **10** + **11**, $n_D^{20} = 1,464\ 5$.

CPPV (SE 30, 6 m, 180°) : 2 pics de surfaces relatives 80 : 20 dans l'ordre d'élution attribuables respectivement à **10** et **11**.

2) $Eb_{0,5}$ = 75-79°; 0,45 g (5 %) de (**12**, X = Cl), $n_D^{20} = 1,473\ 5$.

Les nitriles **10** + **11** sont redistillés pour analyse :

$$Eb_{0,7} = 61°; \qquad n_D^{24} = 1,461\ 5.$$

Analyse $C_{10}H_{15}N$ (149) :

Calc. % : C 80,48 H 10,13 N 9,39
Tr. : 80,09 9,89 10,04.

Spectre IR: 2 237 cm^{-1} (nitrile), 1 647, 885 cm^{-1} (méthylène).

Le chloronitrile (**12**, X = Cl), dont le test de Beilstein est positif, est redistillé pour analyse. Il se décompose en CPPV en nitriles **10** + **11**.

Analyse $C_{10}H_{16}NCl$ (185,5) :

Calc. % : C 64,67 H 8,61 N 7,53
Tr. : 64,64 8,46 7,67.

Spectre IR: 2 237 (nitrile).

Fragmentation de l'oxime **7** *par le pentachlorure de phosphore en présence de pyridine.*

A 1,6 g (0,001 5 mole) de pentachlorure de phosphore dans 28 cm³ d'éther anhydre, refroidis à 0°, on ajoute 1,6 cm³ (0,02 mole) de pyridine anhydre, puis, par petites quantités, avec agitation magnétique, en 15 mn, 820 mg (0,005 mole) d'oxime **7**. On abandonne ensuite 6 h à température ordinaire.

On jette sur glace, extrait à l'éther. La phase éthérée lavée avec de l'acide sulfurique dilué, avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, à l'eau, séchée, est évaporée. On obtient

890 mg de résidu jaune pâle qui est filtré sur 10 g d'alumine neutre Woelm (activité 3).

1) L'élution par de l'éther de pétrole donne 555 mg (73%) de nitriles, $Eb_{0,6} = 60\text{-}65°$, $n_D^{23,5} = 1,460\ 2$, dont le test de Beilstein n'est que très légèrement positif.

CPPV (SE 30, 6 m, 180°) : 2 pics attribuables à **10** et **11**, de proportions relatives 60 : 40 % respectivement.

2) l'élution par de l'éther pur donne 120 mg de solide blanc F = 98-100° qui est recristallisé dans le mélange benzène-ligroïne : 90 mg (11 %) de *lactame* **8**, F = 102-104°.

Ce produit est recristallisé pour analyse : F = 111° (benzène-ligroïne).

Analyse $C_{10}H_{17}ON$ (167) :

Calc. % :	C 71,81	H 10,25	N 8,38
Tr. :	71,71	10,27	8,43.

Spectre IR: 3 484, 3 185, 2 941 cm^{-1} (— N — H), 1 653 cm^{-1} (carbonyle de lactame).

Spectre RMN: ($CDCl_3$), 3 singulets à $\delta = 1,06\text{-}1,18\text{-}1,30$ ppm (4 méthyles).

Fragmentation de l'oxime **7** *par le chlorure de tosyle.*

Une solution de 2,51 g d'oxime dans 5 cm^3 de pyridine anhydre, refroidie à 0°, est ajoutée à une solution froide de 4,27 g de chlorure de tosyle dans 4,5 cm^3 de pyridine. On laisse 1 h à température ordinaire; des aiguilles blanches se déposent.

On porte ensuite 1 h au bain-marie bouillant, le milieu devient rouge noir. Après refroidissement, on jette sur un mélange de glace pilée et d'acide sulfurique dilué, puis :

— on extrait à l'éther; la phase éthérée, lavée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, à l'eau séchée, est évaporée. Le résidu est filtré sur alumine neutre Woelm (activité III), en éluant avec de l'éther de pétrole, ce qui retient les traces de lactame. Après évaporation du solvant; puis distillation, on obtient 1,05 g (48 %) de nitriles

$$Eb_{0,8} = 67\text{-}69°.$$

— Les eaux-mères sont extraites au chloroforme : la solution chloroformique, après lavage à l'eau, séchage, évaporation, donne 1,35 g d'huile rougeâtre qui cristallise. Cette huile est filtrée sur silice en éluant avec du chlorure de méthylène. On obtient 1,30 g (50 %) de lactame **8**, F = 103-105°.

Après recristallisation, le point de fusion F = 108° n'est pas abaissé par mélange avec la lactame obtenue précédemment par fragmentation de l'oxime en présence de pentachlorure de phosphore et de pyridine. Les spectres IR sont superposables.

Nitrile cis dihydro chrysanthémique (**12**, X = H).

400 mg de nitriles **10** + **11** provenant de la fragmentation de Beckmann absorbent 70 cm^3 d'hydrogène en présence de 80 mg de platine d'Adams dans 8 cm^3 d'éthanol à 95°.

Après filtration et évaporation du solvant, le résidu est distillé au tube à boule.

$$Eb_{0,7} = 55°,\ 340\ mg;\ n_D^{20} = 1,441\ 6.$$

Ce produit (*) est identique par ses constantes physiques et spectrales, ainsi que par son temps de rétention en CPPV (sur de nombreuses colonnes à remplissage et sur colonne capillaire (de silicone SE 30 longueur = 50 m) au nitrile *cis* dihydro chrysanthémique obtenu par hydrogénation du nitrile *cis* chrysanthémique authentique.

Nitrile cis chrysanthémique **11**.

310 mg du mélange de nitriles **10** + **11** provenant de la fragmentation de Beckmann, sont portés à reflux pendant 2 h dans 5 cm^3 de xylène anhydre en présence de 5 mg d'acide *para* toluène sulfonique.

(*) Les essais de réaction de Radziszewski (12) (eau oxygénée et soude) sur ce nitrile (**12**, X = H) le laisse inchangé, ils n'ont pas permis sa transformation en amide *cis* dihydrochrysanthémique cristallisé.

Après refroidissement, lavage avec un peu d'eau, et séchage sur sulfate de sodium, la distillation du xylène laisse un résidu qui est distillé dans un tube à boule.

$$Eb_{0,5} = 70\text{-}75°;\qquad n_D^{20} = 1,469\ 2.$$

CPPV (SE 30, 180°, 1 000 g) : 90 % de *cis* chrysanthemonitrile **11**.

10 % d'*iso-cis* chrysanthemonitrile **10**.

Spectre IR: 2 237 cm^{-1} (nitrile) 1 667 cm^{-1} (double liaison).

Cyclisation du triméthyl-3,3,6 méthanesulfonoxy-4 heptanenitrile **16**.

a) On ajoute, goutte à goutte, à 0°, 7,4 g (0,064 mole) de chlorure de méthane sulfonyle, à une solution de 10 g (0,058 mole) de triméthyl-3,3,6 hydroxy-4 heptanenitrile (13) dans 4 cm^3 de pyridine anhydre. Après abandon une nuit au réfrigérateur, on jette sur glace, extrait à l'éther, lave la phase organique avec de l'acide sulfurique dilué, puis avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, et sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous vide. Le méthane sulfonate est utilisé brut.

b) 1,25 g (0,005 mole) de méthane sulfonate en solution dans 3 cm^3 de diméthylformamide anhydre, sont ajoutées à la température indiquée ci-dessous, goutte à goutte, à 0,24 g (0,005 mole) d'une suspension à 50 % d'hydrure de sodium dans de l'huile minérale et 5 cm^3 de diméthylformamide, la réaction est ensuite poursuivie pendant un certain temps précisé ci-dessous.

Après refroidissement, on jette sur glace, extrait à l'éther, lave à l'eau salée, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant et distille le résidu dans un tube à boule, $Eb_{0,8} = 60\text{-}65°$.

Les isomères *cis* et *trans* du dihydrochrysanthémonitrile obtenu sont identifiés, et leurs proportions déterminées, en CPPV (NPGS, 4,5 m, 178°, 1270 g) en exaltant le pic correspondant par mélange avec un échantillon authentique.

Température de réaction	Temps	Rdt %	Isomères *cis*/*trans*
20°	5 h	86	60/40
65°	5 h	86	53/47
100°	2 h	75	46/54
125°	15 mn	70	33 % isomère *cis* 37 % isomère *trans* 30 % 3e produit non identifié

Nitrile trans dihydrochrysanthémique authentique **17**

Un échantillon authentique de ce nitrile a été obtenu par hydrogénation par le platine d'Adams dans l'alcool à 95° du nitrile *trans* chrysanthémique lui-même préparé à partir de l'acide *trans* chrysanthémique selon Harper (17).

$$Eb_{0,9} = 59\text{-}60°;\qquad n^{21} = 1,441\ 0.$$

Nitrile cis dihydrochrysanthémique authentique (**12**, X = H).

Un échantillon authentique a été préparé, par hydrogénation du nitrile *cis* chrysanthémique, lui-même obtenu à partir de l'acide *cis* chrysanthémique selon Harper (17).

$$Eb_{1,5} = 70°;\qquad n^{22} = 1,440\ 5.$$

Saponification des nitriles **10** + **11**.

2,01 g d'un mélange 60 : 40 de nitriles **10** et **11** et 2,25 g de potasse dans 15 cm^3 d'éthylène glycol sont portés à reflux pendant 24 h (jusqu'à fin du dégagement d'ammoniac). Après refroidissement, on jette dans l'eau, et extrait l'insaponifiable à l'éther. On acidifie par de l'acide sulfurique dilué et froid et extrait à l'éther. La solution éthérée est évaporée, et le liquide résiduel agité vigoureusement avec une solution de bicarbonate de sodium.

La solution de bicarbonate est acidifiée, et extraite à l'éther.
Après distillation, on recueille 1,70 g (76 %) d'un mélange d'acide **13** et **14**, $Eb_{0,4} = 97\text{-}98°$.

Analyse $C_{10}H_{16}O_2$ (168) :

Calc. % :	C 71,39	H 9,59
Tr. :	71,59	9,55.

Spectre IR: 1 692 cm^{-1} (carbonyle acide), 1 647, 885 cm^{-1} (méthylène).
L'estérification par une solution éthérée de diazométhane, et l'examen des esters résultants sur une colonne capillaire de Golay (SE 30, 50 m, 120°) montre que l'on a approximativement, dans l'ordre d'élution :

9 % d'*iso cis*	chrysanthémate de méthyle
45 % d'*iso trans*	—
8 % de *cis*	—
38 % de *trans*	—

Acide (±) trans chrysanthémique **14**.

On opère selon M. Matsui et M. Uchiyama (11), 600 mg de mélange précédent des acides **13** et **14** sont chauffés à reflux dans 15 cm^3 de xylène anhydre, en présence de 5 mg d'acide paratoluène sulfonique pendant 90 mn. Après refroidissement, on lave à l'eau, sèche, distille le xylène, puis le résidu dans un tube à boule, sous 0,9 mm, le bain d'huile 100-120° : 540 mg.
Le distillat, amorcé par quelques germes d'acide *trans* chrysanthémique authentique, cristallise : F = 45-47°.
Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, cet acide fond à 49-51°, et ne donne pas de dépression du point de fusion, par mélange avec un échantillon authentique.
Son spectre IR est superposable à celui de l'acide *trans* chrysanthémique authentique.

Ester de para phényl phénacyle.

Cet ester est filtré sur alumine neutre (éluant : éther de pétrole), puis recristallisé dans l'éthanol à 95°, F = 107-109°.
Il ne donne pas de dépression par mélange avec un échantillon authentique, F = 109°.

Acide (±) trans dihydrochrysanthémique
(**15**, X = H, R = H).

95 mg du mélange des acides **13** et **14** dans 12 cm^3 d'éthanol à 95° sont hydrogénés en présence de 40 mg de platine d'Adams. On filtre, évapore le solvant. L'huile jaune clair résiduelle présente un spectre IR superposable à celui de l'acide *trans* dihydrochrysanthémique authentique.
Cet acide est transformé en son ester de *para* phényl phénacyle. L'ester brut, élué sur alumine neutre par de l'éther de pétrole, cristallise : 127 mg, F = 96-99°. Après une recristallisation dans le méthanol, il fond à 100-101°, et ne dépresse pas par mélange avec un échantillon authentique, préparé par C. Jeanmart (13).
Les spectres IR de ces deux dérivés sont superposables.

Acide trans chloro dihydro chrysanthémique
(**15**, X = Cl, R = H).

On fait passer jusqu'à saturation, à 0°, un courant d'acide chlorhydrique sec dans une solution de 5 g d'acide *trans* chrysanthémique dans 50 cm^3 d'éther anhydre. Après abandon au réfrigérateur une nuit, puis évaporation sous vide du solvant, on obtient 4,9 g (95 %) d'acide *trans* chloro dihydro chrysanthémique, F = 92-94° Crombie *et al.* (29) qui ont obtenu cet acide selon un processus opératoire différent indiquent : F = 93-94,5°.

Analyse $C_{10}H_{17}O_2Cl$ (204,5) :

Calc. % :	C 58,82	H 8,33	Cl 17,40
Tr. :	58,91	8,24	17,27.

Spectre IR: 1 681 cm^{-1} (carbonyle acide).
Spectre RMN: ($CDCl_3$) :
2 singulets à δ 1,16 et 1,29 ppm (6 H) : méthyles du cyclopropane.
1 singulet à 1,61 ppm (6 H) : méthyles voisins de Cl ; massif centré à 12 ppm (1 H) : proton acide.

Si on traite dans les mêmes conditions un mélange de chrysanthémates d'éthyle et de tertio-amyle par de l'acide chlorhydrique sec, on obtient du chloro dihydro chrysanthémate d'éthyle et de l'acide *trans* chloro dihydro chrysanthémique, F = 93° dont la quantité correspond à celle de l'ester de tertioamyle.

Épimérisation du chrysanthémate d'éthyle.
contenant 60 % d'isomère *trans* et 40 % d'isomère *cis*.

Nature de la base	Quantité de base pour 1 mole d'ester	Temps de reflux	Proportion d'isomère *cis*	Rdt en esters
EtONa, benzène 0,4 N	1,1 mole	6 h	30 %	90 %
EtONa, toluène 0,5 N	1,25 mole	24 h	8 %	81 %
t-amylate de sodium benzène 1,5 N	1,1 mole	4 h	3 %	90 % (*)
EtONa, EtOH 1,9 N	2,2 moles	24 h 72 h	25 % 15 %	90 %
EtONa, EtOH 3 N	6 moles	72 h	8 %	85 %

(*) Dont 33 % d'ester éthylique et 67 % d'ester de tertio-amyle.

Épimérisation du chrysanthémate d'éthyle.

a) Par le tertioamylate de sodium dans le benzène.
On porte à reflux pendant 4 h un mélange de 74 cm^3 d'une solution benzénique 1,5 N de tertioamylate de sodium et de 19,6 g (0,1 mole) de chrysanthémate d'éthyle (*cis* + *trans*). Après refroidissement, on jette sur glace, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther. Les fractions organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées et distillées. On obtient 18 g (90 %) d'un mélange de *trans* chrysanthémate d'éthyle et de tertioamyle.

$Eb_{20} = 110\text{-}115°$; $n_D^{21,5} = 1,456\ 4$.

CPPV (SE 30, 180°) : il reste 3 % de *cis* chrysanthémate d'éthyle. Sur cette colonne, le chrysanthémate de tertioamyle se décompose.
Le dosage par RMN (liquide pur) ne montre la présence que de 33 % d'ester éthylique : quartet du CH_2 de l'ester centré à δ = 4,05 ppm).
Ce mélange traité par un excès de potasse éthanolique à reflux, donne une fraction acide (chrysanthémique) et une fraction neutre qui est constituée de chrysanthémate de tertio-amyle pur, $Eb_{0,8} = 85\text{-}88°$; $n_D^{24} = 1,457\ 6$.

b) par l'éthylate de sodium dans l'éthanol ;
30 g de chrysanthémate d'éthyle (*cis* + *trans*) sont portés à reflux pendant 72 h dans une solution de 20,7 g de sodium dans 300 cm^3 d'éthanol anhydre. Après évaporation sous vide de la majeure partie de l'alcool, on jette dans l'eau, extrait de la manière habituelle, puis distille 25,5 g (85 %) d'ester (**14**, R = Et)

$Eb_{0,6} = 70°$; $n_D^{20} = 1,455\ 6$.

CPPV: 92 % de *trans* chrysanthémate d'éthyle, 8 % de *cis* chrysanthémate d'éthyle.

Trans chloro dihydro chrysanthémate d'éthyle
(**15**, X = Cl, R = Et).

On fait barboter jusqu'à saturation un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution de 25 g de *trans* chrysanthémate d'éthyle dans 200 cm^3 d'éther anhydre, à 0°.

On abandonne 20 h au réfrigérateur, puis on évapore sous vide l'éther. Le résidu est lavé avec une solution de bicarbonate de sodium, à l'eau, séché, puis distillé, 26 g (90 %).

$$Eb_{0,7} = 83\text{-}85°; \qquad n_D^{21,5} = 1,456\ 1.$$

Ce produit est redistillé pour analyse :

$$Eb_{0,8} = 86° \qquad n_D^{21} = 1,455\ 8.$$

Analyse $C_{12}H_{21}O_2Cl$ (232,5) :

Calc. % :	C 61,83	H 9,03	
Tr. :	62,07	8,75.	

CPPV (sur différentes colonnes) : décomposition.

La chromatographie sur plaque de silice (éluant : acétate d'éthyle, cyclohexane, 3/97), par révélation à l'iode, montre la présence de *trans* chrysanthémate d'éthyle : il ne s'agit là cependant que de traces de produit non chloré, la spectroscopie de RMN ne décèle pas de protons vinyliques.

Spectre IR : 1 724 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 176, 1 163 cm^{-1} (éthoxy).

Spectre RMN : (liquide pur).

2 singulets à $\delta = 1,13\text{-}1,20$ ppm (6 H) (méthyles du cyclopropane).

1 singulet à $\delta = 1,57$ ppm (6 H) (méthyles voisins de Cl).

La structure et la pureté de ce produit sont vérifiées en l'obtenant par une autre méthode ; l'action du diazoéthane sur l'acide (**15**, X = Cl, R = H).

Estérification de l'acide trans chlorodihydro chrysanthémique (**15**, X = Cl, R = H).

Une solution éthérée de diazoéthane obtenue à partir de nitroso éthylurée, est ajoutée goutte à goutte, à 0°, à une solution de 2 g d'acide *trans* chloro dihydrochrysanthémique (**15**, X = Cl, R=H) dans 10 cm^3 d'éther anhydre, jusqu'à persistance de la coloration jaune. Après abandon 1 h à température ambiante, on évapore sous vide le solvant, puis distille : $Eb_{1,2} = 88°$; $n_D^{20} = 1,452\ 2$.

Analyse $C_{12}H_{21}O_2Cl$ (232,5) :

Calc. % :	C 61,83	H 9,03	Cl 15,26
Tr. :	61,93	8,90	14,47.

Trans chloro dihydrochrysanthémate de méthyle.

Cet ester est obtenu à l'aide d'une solution éthérée de diazométhane, de la manière habituelle.

$$Eb_{0,7} = 77°; \qquad n_D^{19} = 1,460\ 8.$$

Analyse $C_{11}H_{19}O_2Cl$ (218,5) :

Calc. % :	C 60,55	H 8,71	Cl 16,23
Tr. :	60,44	8,61	15,87.

Spectre IR : 1 724 cm^{-1} (carbonyle ester).

Les 2 choroesters précédents, de pureté analytique, homogènes sur chromatoplaque de silice (cyclohexane + acétate d'éthyle 95/5), et se séparant dans ces conditions du *trans* chrysanthémate d'éthyle, se décomposent en CPPV, sur différentes colonnes essayées.

Acide iso trans chrysanthémique **13**.

a) A partir de l'acide *trans* chloro dihydro chrysanthémique (**15**, X = Cl, R = H).

A une solution de 2,5 g (0,064 mole) de potassium dans 40 g de triéthylcarbinol (30), on ajoute, à 20° par petites spatulées, 4,2 g (0,020 mole) d'acide *trans* chloro dihydro chrysanthémique ; la réaction est poursuivie pendant 2 h, à 90°.

Après refroidissement on dilue par de l'eau salée, extrait le triéthylcarbinol à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée, extraite à l'éther. Cet extrait éthéré, après lavage à l'eau, séchage, est évaporé, le résidu est distillé : 3,2 g (94 %).

$$Eb_{0,4} = 110\text{-}111°.$$

— Une partie de cet acide est transformée en ester méthylique par action d'une solution éthérée de diazométhane.

CPPV (SE 30, 6 m, 180°, 1 100 g) : mélange de 15 % de *trans* chrysanthémate de méthyle et de 85 % d'*iso trans* chrysanthémate de méthyle.

— Après 2 recristallisations dans le pentane, on sépare l'acide *iso trans* chrysanthémique, F = 42-44°. L'examen en CPPV sur différentes colonnes de l'ester obtenu par action du diazométhane atteste sa pureté.

Analyse $C_{10}H_{16}O_2$ (168) : Calc. % : C 71,39 H 9,59
Tr. : 71,51 9,53.

*Spectre IR** (CCl_4) : 1 692 cm^{-1} (carbonyle acide), 1 656, 892 cm^{-1} (méthylène).

Spectre RMN : Singulets à $\delta = 1,18$ ppm (3 H), méthyle du cyclopropane ;

1,3 ppm (3 H) méthyle du cyclopropane.

1,75 ppm (3 H) méthyle sur la double liaison.

Multiplet à $\delta = 4,75$ ppm (2 H) protons vinyliques.

Amide : F = 117-118° (benzène, ligroïne).

Analyse $C_{10}H_{17}ON$ (167) :

Calc. % :	C 71,81	H 10,25	N 8,38
Tr. :	72,08	9,98	8,53.

Par mélange avec un échantillon authentique de *trans* chrysanthémamide, F = 125-126°, préparé selon Harper (17), le point de fusion est abaissé.

Spectre IR :* 1 645, 1 623, 892 cm^{-1}.

Spectre RMN : ($CDCl_3$).

— 2 singulets à 1,1 et 1,21 ppm (6 H) : méthyles de cyclopropane.
— 1 singulet à 1,73 ppm (3 H) : méthyle sur la double liaison.
— 1 doublet centré à 2,1 ppm, J = 7 Hz (2 H) : méthylène.
— 1 multiplet centré à 4,73 ppm (2 H) : protons vinyliques.
— 1 massif centré à 6,06 ppm (2 H) : NH_2.

L'hydrogénation par le platine d'Adams dans le méthanol, de ce nouvel acide *trans iso* chrysanthémique, confirme sa structure. Le spectre IR de l'acide *trans* dihydrochrysanthémique ainsi obtenu est identique à celui d'un échantillon authentique. L'estérification par le diazométhane donne bien le *trans* dihydrochrysanthémate de méthyle.

b) A partir du *trans* chloro dihydro chrysanthémate d'éthyle.

A une solution de 0,5 g (0,012 5 mole) de potassium dans 8,5 g de triéthylcarbinol, on ajoute, à 20° goutte à goutte, avec agitation, 1,2 g (0,005 mole) de *trans* chloro dihydro chrysanthémate d'éthyle. La réaction est poursuivie pendant 4 h, à 85°. Après refroidissement, on jette sur glace et extrait la fraction neutre à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée et extraite à l'éther. Les extraits éthérés, lavés à l'eau, sont séchés sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, distillation au tube à boule, on obtient 0,8 g (90 %) d'acide

$$Eb_{0,5} = 100\text{-}110° (*).$$

— Une partie de cet acide est estérifiée par une solution éthérée de diazométhane.

CPPV (SE 30, 6 m, 180°, 1 100 g) : mélange de 25 % de *trans* chrysanthémate de méthyle et de 75 % d'*iso trans* chrysanthémate de méthyle.

— Après 2 recristallisations dans le pentane, on sépare l'acide *iso trans* chrysanthémique, F = 42-44°.

Bibliographie.

(1) H. D. Hartzler, *J. amer. chem. Soc.*, 1961, **83**, 4990.

(2) S. Julia, M. Julia et P. Graffin, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 3218.

(3) K. C. Brannock, H. S. Pridgen et B. Thompson, *J. org. Chem.*, 1960, **25**, 1815 ; voir aussi les travaux antérieurs de R. T. Arnold *et al.* qui y sont cités.

(*) On a effectué plusieurs essais sur de plus grosses quantités, dans les mêmes conditions (4 h ou 45 mn de reflux). On obtient essentiellement un mélange des chrysanthémates d'éthyl-3 pentanol-3 *normal* et *iso :*

$$Eb_{0,8} = 106\text{-}107°; \qquad n_D^{22} = 1,459\ 4.$$

Analyse $C_{17}H_{30}O_2$ (266,41) : Calc. % : C 76,64 H 11,35
Tr. : 76,46 11,24.

Cet ester est très difficilement saponifiable par la potasse éthanolique à reflux.

(4) Brevet allemand, 1117107, 1961; *Chem. Abstr.*, 1963, **58**, 2369 *d*.
(5) K. Ziegler et H. Ohlinger, *Ann.*, 1932, **495**, 84.
(6) G. Stork et S. R. Dowd, *J. amer. chem. Soc.*, 1963, **85**, 2178.
(7) M. Delepine et P. Bonnet, *C. R. Acad. Sci.*, 1909, **149**, 39.
(8) G. H. Whitham, *J. chem. Soc.*, 1960, p. 2016.
(9) J. Kunot et A. Vystril, *Coll. czech. chem. Comm.*, 1962, **27**, 377; *Chem. Abstr.*, 1962, **56**, 15554.
(10) R. T. Conley et B. E. Nowak, *J. org. Chem.*, 1962, **27**, 3197.
(11) M. Matsui et M. Uchiyama, *Agr. Biol. Chem.*, 1962, **26**, 532.
(12) B. Radzizewski, *Ber.*, 1885, **18**, 355.
(13) M. Julia, S. Julia et C. Jeanmart, *Bull. Soc. chim.*, 1961, p. 1854.
(14) L. L. McCoy, *J. org. Chem.*, 1964, **29**, 240.
(15) G. Bonavent, M. Causse, M. Guitard et R. Fraisse-Jullien, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2462.
(16) P. Dostert, *Thèse* 3e *cycle*, Paris, 1965.
(17) S. H. Harper, *Chem. Abstr.*, 1958, **52**, 8190 *d*; *Ibid. Chem. Abstr.*, 1956, **50**, 831 *a*.
(18) M. Matsui et M. Uchiyama, *Agr. Biol. Chem.*, 1962, **26**, 532.
(19) M. Julia, S. Julia et M. Langlois, *Bull. Soc. chim.*, 1965, p. 1014.
(20) H. Staudinger, W. Kreis et W. Schilt, *Helv. chim. Acta*, 1922, **5**, 743.
(21) M. Matsui, H. Yoshioka, Y. Yamada, H. Sakamato et T. Kitahara, *Agr. Biol. Chem.*, 1965, **29**, 784.
(22) H. C. Brown, I. Moritani et Y. Okamoto, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 2193.
(23) H. L. Simon, Ad. Kaufmann et H. Schinz, *Helv. chim. Acta*, 1946, **29**, 1133.
(24) R. Tiollais, *Bull. Soc. chim.*, 1947, p. 708.
(25) P. Cresson, *Bull. Soc. chim.*, 1964, p. 2618.
(26) *Organic Syntheses*, coll. vol. III, p. 757.
(27) Preparation of organic intermediates, D. A. Shirley, John Wiley and Sons, 1951, p. 242.
(28) R. A. Boissonnas, *Helv. chim. Acta*, 1951, **34**, 875.
(29) L. Crombie, J. Crossley et D. A. Mitchard, *J. chem. Soc.*, 1963, p. 4957.
(30) C. R. Hauser et W. J. Chambers, *J. amer. chem. Soc.*, 1956, **78**, 3837.
(31) *Organic Syntheses*, John Wiley and Sons, 1945, **25**, 58.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société chimique de France*.
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 4e trimestre 1966.
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

Extrait du *Bulletin de la Société Chimique de France*, 1966, n° 11, p. 3507.

N° 599. — Synthèse et fragmentation de bicyclo (3.1.0) hexanones-2 substituées. III. — Acides (±) *cis* et *trans* dihydrochrysanthème dicarboxyliques (*),

par Gérard Linstrumelle et Sylvestre Julia.

(École Nationale Supérieure de Chimie, 11, rue Pierre-Curie, Paris, 5e.)

(Manuscrit reçu le 28.7.66.)

Le diester (**1**, R = CH_3) est partiellement saponifié en monoacide (**2**, R = CH_3). Le chlorure d'acide correspondant est transformé en diazocétone **6** qui est cyclisée par la poudre de cuivre en céto esters bicycliques **7** *a* et **7** *b*. Leur structure est vérifiée par dégradation en cétones **8** déjà obtenues par une autre voie. La coupure des β-céto esters **7** par l'éthylate de sodium conduit à deux *cis* dihydro chrysanthème-dicarboxylates d'éthyle (**13** *a* et *b*, R = Et) qui sont saponifiés en diacides correspondants.

Le diazoacétate d'éthyle et l'ester oléfinique **9** *a* donnent les diesters (**10**, R = Et) *cis* et *trans*. L'isomère *cis* a pu être cyclisé en céto ester bicyclique **12**. La méthylation de ce dernier ne donne qu'un isomère, probablement **7** *a*.

Le diazoacétate d'éthyle et l'ester oléfinique **9** *b* conduisent au mélange des quatre isomères dihydro chrysanthème dicarboxylates d'éthyle. Par chromatographie gazeuse préparative et saponification, on a obtenu deux isomères *cis* purs **13** *a* et **13** *b*. Les deux isomères *trans* n'ont pu être séparés l'un de l'autre.

Après avoir obtenu certains dérivés de l'acide chrysanthémique, par fragmentation d'une cétone bicyclique portant quatre groupes méthyles, nous avons cherché à obtenir aussi les acides dihydrochrysanthéme-dicarboxyliques par des réactions d'ouverture de cycles. Il suffit en effet de remplacer un groupe méthyle par une fonction ester.

Il était logique de préparer la cétone bicyclique **7** désirée par une cyclisation de diazocétone insaturée convenablement substituée **6**. L'acide ester **2***b* est obtenu à partir du chlorhydrate d'isoprène par une synthèse malonique, suivie d'une monosaponification selon Marguery (4). L'action du chlorure d'oxalyle sur le monoacide **2***b* ne donne qu'un rendement très faible en chlorure d'acide **5** et conduit essentiellement à la lactone **3**. Il en est de même en utilisant certaines conditions recommandées pour préparer des chlorures de monoacide-esters maloniques (5). Cet acide **2***b*, γ-oléfinique, est en effet très fragile en milieu acide et se lactonise avec une grande facilité. Il se dissout en quelques minutes dans l'acide sulfurique à 60 % pour donner la lactone **3** (6). Une bonne méthode pour obtenir certains chlorures d'acides fragiles est l'action du chlorure d'oxalyle sur le sel de sodium ou de potassium de l'acide en suspension dans le benzène (7). Cette méthode convient ici parfaitement puisque la monosaponification du diester **1***b* conduit directement au sel de potassium **4** nécessaire.

(*) Cet article recouvre une partie du travail de Gérard Linstrumelle pour une thèse de Doctorat d'État ès Sciences Physiques, Faculté des Sciences de l'Université de Paris, 1966, enregistrée sous le n° A. O. 1027 au Centre National de la Recherche Scientifique.

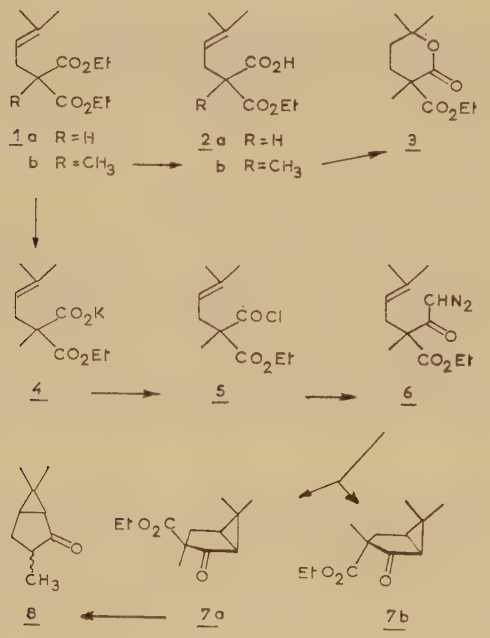
Le chlorure d'acide **5** ainsi obtenu est traité par le diazométhane, et la diazocétone correspondante **6** est portée à 80°, en solution très diluée dans le cyclohexane, en présence de poudre de cuivre. Comme dans les cas plus simples étudiés (Parties I et II), la cyclisation en céto-esters **7** a lieu avec un rendement assez satisfaisant (48 %), inférieur cependant aux cas très favorables où les substituants sont des groupements méthyles (70 %).

Le céto-ester bicyclique **7** peut exister sous deux formes isomères **7***a* et **7***b*. La CPPV indique que ces deux isomères sont en proportions égales, quoiqu'on pourrait attendre une plus grande proportion de l'isomère **7***b* qui paraît moins encombré. Nous indiquons plus loin, une autre préparation qui donne seulement l'un des isomères, probablement **7***a*. La structure du mélange des céto-esters **7** est confirmé par les faits suivants. Par action de la soude dans l'alcool aqueux, on obtient :

une fraction neutre importante qui est identique en tous points (CPPV et IR) au mélange des deux cétones *cis* et *trans* **8**, déjà préparé par une autre voie dans la première partie. Ces cétones proviennent de l'attaque par la base du carbonyle de la fonction ester (8), attaque qui est favorisée par l'encombrement stérique du carbonyle cétonique (9) :

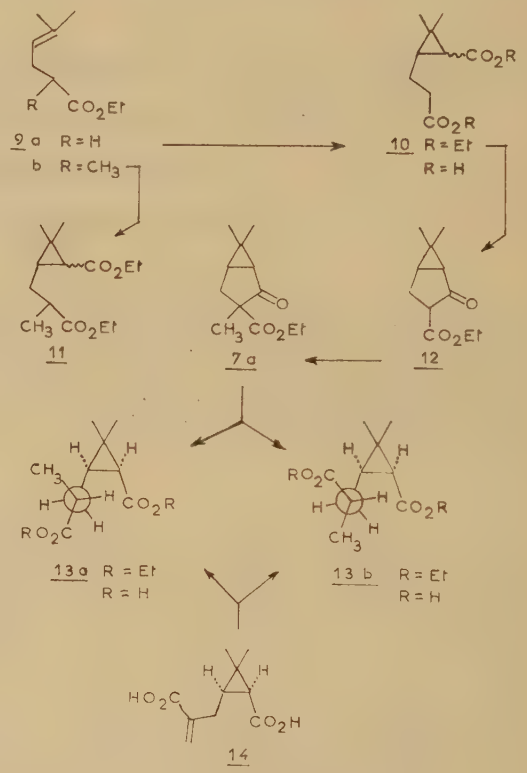
et une fraction acide, qui par décarboxylation, conduit aussi au mélange des deux cétones **8**.

La coupure du mélange des esters β cétoniques **7***a* et **7***b* par une quantité catalytique d'éthylate de sodium dans l'éthanol, selon le mode opératoire de CORNUBERT (10), conduit aux deux *cis*-dihydrochrysanthème dicarboxylates d'éthyle, les conditions utilisées n'étant pas équilibrantes. Deux isomères *cis* (**13***a* et **13***b*, R = Et) sont en effet possibles du fait de la présence, dans la molécule, de trois carbones asymétriques dont deux sont liés l'un à l'autre. L'action d'une quantité importante d'éthylate de sodium dans l'éthanol isomérise les diesters *cis* prédédents en *trans*. Par saponification de ce mélange *trans*, on obtient un produit cristallisé, F = 104-108°, qui est un mélange 1 : 1 des deux diacides *trans* correspondants. INOUE *et al.* (12) décrivent un acide *trans* dihydrochrysanthème dicarboxylique huileux. Les deux diacides *trans* ne sont pas séparés par recristallisation comme le montre l'examen en chromatographie gazeuse sur une colonne capillaire de 50 m des esters obtenus par action du diazoéthane.



Nous avons enfin examiné s'il était possible de cycliser le diester (**10**, R = Et) en β-céto-ester **12** par des bases (*). Pour préparer ce diester (**10**, R = Et) nous avons fait appel à une méthode largement utilisée, l'action du diazoacétate d'éthyle sur les oléfines. L'oléfine **9***a* donne ainsi, comme le montre la CPPV, un mélange de deux isomères *cis* et *trans* en proportions relatives 40 et 60 %. S'il apparaît possible de cycliser l'isomère *cis*, par contre l'isomère *trans* ne devrait pas pouvoir se prêter à cette réaction car les centres réactionnels sont situés de part et d'autre du cyclopropane. Cependant, plusieurs auteurs (13, 14) avaient réussi la cyclocétolisation suivie de déshydratation de dicétones cyclopropaniques *trans*. En ce qui concerne le mélange des diesters *cis* et *trans* (**10**, R = Et), nous avons essayé l'action du sodium ou de l'amidure de sodium, à reflux pendant 3 h dans le benzène ou le toluène, ce qui conduit seulement à l'équilibration du diester (CPPV). En effet, la saponification de l'ester équilibré conduit au diacide *trans* cyclopropanique pur (**10**, R = H). Le produit cyclisé se forme cependant en très faible quantité comme le montrent le test du chlorure ferrique et le spectre UV. Il faut donc choisir une base suffisamment forte pour arracher sélectivement un proton du méthylène on α de l'ester, mais dans des conditions suffisamment faibles pour ne pas attaquer le proton en α de la fonction ester cyclopropanique. D'autre part, la base choisie ne doit pas couper le β-céto-ester éventuellement formé, car la réaction serait alors réversible. Pour cela, l'hydrure de sodium dans le benzène nous a donné le meilleur résultat; le β-céto-ester **12** étant obtenu avec un rendement de 60 % par rapport au diester *cis* (**10**, R = Et).

La méthylation du céto-ester **12** par l'iodure de méthyle et l'hydrure de sodium dans le benzène, ne donne qu'un seul des isomères **7**. Il s'agit propablement de **7***a*, car un des côtés de l'énolate cyclopentanique présente une certaine gêne stérique (diméthylcyclopropane) à l'approche de l'iodure de méthyle. On vérifie que l'ouverture de **7***a*, dans les conditions de coupure du mélange des deux isomères **7***a* et **7***b* conduit aussi aux deux diesters *cis* **13** *a* et **13** *b*, R = Et).



Afin d'assurer la structure de ces nouveaux diacides racémiques, nous les avons préparés par une autre voie classique. Le diazoacétate d'éthyle, condensé sur le diméthyl-2,5 hexène-4 oate d'éthyle **9** *b* conduit au mélange des quatre isomères dihydro chrysanthème dicarboxylates d'éthyle. Ceux-ci exaltent en CPPV les diesters obtenus précédemment par l'intermédiaire des cétones bicycliques. Chacun des diesters *cis* A et B = **13** *a* et **13** *b*, et le mélange des deux diesters *trans* C sont séparés par chromatographie en phase gazeuse préparative. Par saponification, les diacides correspondants sont obtenus. L'un des diacides *cis* (A′), et le mélange des diacides *trans* (C′) se révèlent respectivement identiques, par leurs constantes physiques et l'épreuve du point de fusion mélange, à ceux que nous avions déjà préparés; l'autre diacide *cis* (B′), que nous n'avions pas précédemment isolé, est décrit.

(*) Le présent travail était terminé lorsque nous avons eu connaissance d'une publication très récente sur la cyclisation d'un diester cyclopropanique analogue (16, voir partie expérimentale).

Nous remercions le *Centre National de la Recherche Scientifique* dont l'appui financier a permis la réalisation de ce travail.

Partie expérimentale.

Synthèse des acides dihydro chrysanthème dicarboxyliques par l'intermédiaire de bicyclo (3.1.0) hexanones-2.

Diméthyl-2,5 éthoxycarbonyl-2 hexène-4 oate d'éthyle **1** *b.*

L'action de 376 g (3,6 moles) de chlorhydrate d'isoprène sur une solution de méthyl malonate d'éthyle sodé, préparée à partir de 614 g (3,6 moles) de méthyl malonate d'éthyle et de 83 g (3,6 moles) de sodium dans 2 l d'alcool absolu, donne 711 g (81 %) de diester **1** *b*. $Eb_{1,2}$ = 102-105°; n_D^{22} = 1,4411.

(*) *CPPV* (colonne A, 196°, 380 g) : produit homogène.

Si on condense le bromhydrate d'isoprène sur le méthyl malonate d'éthyle sodé, en ne dépassant pas la température de 40° pendant l'addition de l'halogénure, on obtient un rendement de 65 %. La littérature (1) indique, dans ces conditions :

Eb_{14} = 132-135°; n_D^{20} = 1,441 0; Rdt = 57 %.

Diméthyl-2,5 éthoxycarbonyl-2 hexène-4 oïque **2** *b.*

A 264 g (1,1 mole) de diester **1** *b* dissous dans 1 l d'alcool absolu, on ajoute, goutte à goutte, avec agitation mécanique, une solution de 62 g (1,1 mole) de potasse dans 1 l d'alcool absolu. On poursuit l'agitation pendant 3 h à température ambiante, puis on porte 2 h à reflux jusqu'à neutralité. On filtre sur verre fritté le léger précipité de sel de potassium du diacide puis on évapore sous vide la majeure partie de l'alcool. On ajoute de l'eau salée au résidu d'évaporation, et extrait à l'éther la partie neutre.

La phase aqueuse est alors acidifiée, et extraite à l'éther. L'extrait éthéré, est lavé à l'eau plusieurs fois, puis séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, il reste 192 g (94 %) d'huile jaune clair qui est utilisée brute.

Amide, préparé par la méthode de Boissonnas (15)
F = 62-63° (éther, éther de pétrole).

Analyse $C_{11}H_{19}O_3N$ (213,27) :

Calc. % :	C 61,94	H 8,98	N 6,57
Tr. :	62,09	9,16	6,70.

Lactone de l'éthoxycarbonyl-2 diméthyl-2,5 hydroxy-5 hexanoïque **3**.

3 g d'acide-ester **2** *b* sont agités magnétiquement en présence de 15 cm³ d'acide sulfurique à 60 %. La phase organique se dissout en quelques mn. Après 15 mn, on jette sur glace et extrait à l'éther. L'extrait éthéré est lavé à l'eau, avec une solution de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau, puis il est séché et distillé. On recueille 2,9 g (96 %) de produit, pur à 93 % en CPPV (Carbowax 20 M, longueur : 2,5 m, 180°).

Eb_1 = 108-110°; n_D^{26} = 1,448 0.

Le produit est redistillé pour analyse

Eb_1 = 110°; n_D^{26} = 1,447 5.

Analyse $C_{11}H_{18}O_4$ (214,25) : Calc. % : C 61,66 H 8,47
Tr. : 61,30 8,42.

Spectre IR :* 1 739 cm^{-1} et 1 724 cm^{-1}.

Éthoxycarbonyl-2 diméthyl-2,5 hexène-4 oate de potassium **4**.

On ajoute goutte à goutte une solution de 56 g (1 mole) de potasse dans 900 cm³ d'alcool absolu à 242 g (1 mole) de diester **1** *b* dissous dans 900 cm³ d'alcool absolu. L'agitation est poursuivie pendant 3 h puis on porte 2 h à reflux jusqu'à neutralité.

(*) Colonne A : succinate de polyéthylène glycol à 10 % contenant 2 % de nitrate d'argent, longueur : 2,5 m.

Colonne B : Lac 446, longueur : 2,5 m.

On filtre le léger précipité formé, puis on évapore sous vide le solvant. Le sel de potassium cristallise. Il est essoré et lavé avec un peu d'éthanol anhydre pour éliminer le diester **1** *b* n'ayant pas réagi.

Après séchage sous vide à l'aide d'un évaporateur rotatif puis dans un dessiccateur, on le broie finement, et on le porte à 50° sous 0,3 mm pendant 2 h. On obtient 207 g (82 %) de produit.

Spectre IR (CCl_4) : 1 745 cm^{-1} (ester).

Chlorure d'acide **5**.

Dans un tricol muni d'une bonne agitation, on place 63 g (0,25 mole) de sel de potassium **4** dans 200 cm³ de benzène anhydre. On ajoute 2 cm³ de pyridine, puis goutte à goutte, à 0°, une solution de 37 g (0,29 mole) de chlorure d'oxalyle dans 60 cm³ de benzène anhydre. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 2 h jusqu'à fin du dégagement gazeux. Le solvant est alors évaporé sous vide. On ajoute de l'éther anhydre et filtre le précipité qui est lui-même lavé avec un peu d'éther anhydre. Le filtrat est distillé.

$Eb_{0,8}$ = 82-83°; n_D^{22} = 1,452 9, 31 g (53 %).

Spectre IR: 1 808 cm^{-1} (chlorure d'acide), 1 748 cm^{-1} (ester).

Diazo-1 diméthyl-3,6 éthoxycarbonyl-3 heptène-5 one-2 **6**.

On ajoute, goutte à goutte, avec agitation, une solution de 31 g de chlorure d'acide **5** dans 100 cm³ d'éther anhydre, à une solution, refroidie dans la glace, de diazométhane (préparée à partir de 65 g de nitrosométhylurée) dans 500 cm³ d'éther. On abandonne une nuit au réfrigérateur, puis on chasse sous vide l'éther et l'excès de diazométhane. On obtient 32 g d'huile jaune clair qui est utilisée à l'état brut.

Spectre IR: 2 105, 1 629, 1 342 cm^{-1} (diazo), 1 730 cm^{-1} (ester).

Éthoxycarbonyl-3 triméthyl-3,6,6 bicyclo (3,1,0) hexanone-2 **7**.

On porte à reflux 1 l de cyclohexane anhydre contenant 3 g de poudre de cuivre. On ajoute goutte à goutte, assez rapidement, avec agitation, une solution de 32 g de diazocétone **6** dans 3 l de cyclohexane. Le reflux est ensuite maintenu 30 mn. Un échantillon de cette solution, après évaporation du solvant sous vide, laisse une huile dont le spectre IR montre la disparition des bandes caractéristiques de la diazocétone.

On filtre le cuivre, et distille le cyclohexane, puis le résidu sous vide.

$Eb_{0,6}$ = 89-96°; n_D^{20} = 1,460 2, 19 g.

Ce produit est redistillé à l'aide d'une petite colonne argentée afin d'éliminer des impuretés de point d'ébullition moins élevé.

$Eb_{0,6}$ = 94-95°; n_D^{22} = 1,464 2, 13,4 g (48 %).

CPPV (colonne B, 178°, 700 g) : 2 pics de surfaces égales qui correspondent aux 2 isomères **7** *a* et **7** *b*. Par chromatographie préparative sur plaque de silice (Merck), ces 2 isomères sont aisément séparables (éluant : pentane + 20 % d'éther).

Analyse $C_{12}H_{18}O_3$ (210,26) : Calc. % : C 68,54 H 8,63
Tr. : 68,34 8,67.

Spectre IR: 1 742 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 721 cm^{-1} (carbonyle cétone), 1 176 cm^{-1} (éthoxy).

Spectre de RMN: absence de protons vinyliques.

Saponification et décarboxylation de **7**.

On mélange 1,05 g (0,005 mole) de céto-esters **7**, 2 cm³ d'alcool à 95° et une solution de 0,350 g (0,009 mole) de soude dans 3 cm³ d'eau.

On abandonne 16 h à température ambiante.

On jette sur glace, extrait la partie neutre à l'éther : 290 mg (42 %) de cétone **8**, Eb_{20} = 90-100°; n_D^{21} = 1,463 0, dont le spectre IR et le temps de rétention en CPPV (colonne A, 140°) sont identiques à ceux d'un échantillon authentique.

La phase aqueuse est acidifiée, extraite à l'éther. Cet extrait éthéré, lavé à l'eau, séché, laisse après évaporation du solvant, 600 mg de céto-acide.

Ceux-ci sont placés dans un tube à boule et décarboxylés en présence de poudre de cuivre.

Le distillat, 270 mg (39 %), $Eb_{30} = 120\text{-}140°$; $n_D^{22} = 1{,}459\ 7$, présente un spectre IR et un temps de rétention en CPPV identiques à ceux d'un échantillon authentique **8**.

Fragmentation de **7** *: dihydro chrysanthème dicarboxylates d'éthyle cis* (**13** *a* + **13** *b*, R = Et).

On traite pendant 2 h 30 à reflux 0,95 g (0,004 5 mole) de céto-ester **7** par 1 cm³ (0,000 7 mole) d'une solution 0,7 N d'éthylate de sodium dans l'alcool absolu. Après refroidissement, on jette sur glace, extrait la partie neutre à l'éther. Cette phase éthérée, après lavage à l'eau, séchage, et distillation dans un tube à boule, donne 1,04 g (90 %) de diesters *cis* (**13**, R = Et).

$Eb_{0,4} = 90\text{-}95°$; $n_D^{21} = 1{,}446\ 8$.

CPPV (colonne B, 178°, 750 g) : 2 pics de surfaces égales correspondant aux isomères A et B; il reste 8 % de céto-esters non détruits.

Spectre IR: 1 724 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 170 cm^{-1} (éthoxy).

Acides dihydro chrysanthème dicarboxyliques cis (**13**, R = H).

625 mg de diesters (**13**, R = Et) obtenus précédemment sont saponifiés par 900 mg de potasse dans 9 cm³ d'alcool à 95° pendant 2 h à reflux.

On jette sur glace, extrait à l'éther la fraction neutre. La phase aqueuse est acidifiée, extraite 5 fois à l'éther. Les extraits éthérés réunis sont lavés à l'eau, séchés. Après évaporation du solvant, le résidu, 440 mg (90 %) cristallise.

Après plusieurs recristallisations dans le mélange méthanol benzène, le point de fusion se stabilise F = 162-164°, seul ou mélangé avec l'acide authentique A', ou avec l'acide obtenu, après plusieurs cristallisations, par hydrogénation du diacide **14**. Les spectres IR sont superposables.

Analyse $C_{10}H_{16}O_4$ (200,23) : Calc. % : C 59,98 H 8,05
Tr. : 60,18 7,93.

20 mg de ce diacide, estérifiés par une solution éthérée de diazoéthane, exaltent en CPPV, par mélange avec les dihydrochrysanthème dicarboxylates d'éthyle authentiques, l'isomère A.

Trans dihydrochrysanthème dicarboxylates d'éthyle.

770 mg (0,003 mole) de diesters (**13** *a* + **13** *b*, R = Et) provenant de la fragmentation du céto-ester **7** sont traités 50 h à reflux par une solution de 500 mg (0,022 mole) de sodium dans 9 cm³ d'alcool absolu.

Après évaporation de la majeure partie de l'alcool sous vide, on jette dans l'eau et extrait à l'éther. La phase éthérée, après lavage à l'eau, séchage et distillation dans un tube à boule, donne 580 mg (75 %) de *trans* dihydrochrysanthème dicarboxylate d'éthyle. (La CPPV indique 6 % d'isomères *cis* résiduels).

$Eb_{0,4} = 90\text{-}95°$; $n_D^{21} = 1{,}448\ 5$.

Analyse $C_{14}H_{22}O_4$ (256,33) : Calc. % : C 65,59 H 9,44
Tr. : 65,73 9,25.

Ce produit est identique, par son spectre IR et ses temps de rétention en CPPV aux 2 isomères *trans* dihydrochrysanthème dicarboxylates d'éthyle authentiques.

Acides trans dihydrochrysanthème dicarboxyliques.

220 mg de *trans* dihydrochrysanthéme dicarboxylates d'éthyle, obtenus précédemment sont traités par une solution de 400 mg de potasse dans 2 cm³ d'alcool à 90°, pendant 4 h à reflux.

Après refroidissement, on jette dans l'eau, extrait à l'éther la fraction neutre, acidifie la phase aqueuse et extrait plusieurs fois à l'éther.

Après lavages à l'eau, séchage et évaporation du solvant, il reste 190 mg d'acides *trans* dihydrochrysanthème dicarboxyliques qu'on recristallise dans le mélange benzène-ligroïne. Ce produit fond à 100-109°, et ne donne pas de dépression du point de fusion, par mélange avec un échantillon authentique. Les spectres IR sont superposables.

Synthèse de l'éthoxycarbonyl-3 triméthyl-3,3,6 bicyclo (3,1,0) hexanone-2 7a.

Méthyl-5 éthoxycarbonyl-2 hexène-4 oate d'éthyle **1** *a.*

L'action de 314 g (3 moles) de chlorhydrate d'isoprène dissous dans 400 cm³ d'alcool absolu sur une solution de malonate d'éthyle sodé, préparée à partir de 480 g (3 moles) de malonate d'éthyle et de 69 g (3 moles) de sodium dans 1,1 l d'éthanol anhydre, donne 533 g (78 %) de diester **1** *a*. $Eb_{0,6} = 95°$; $n_D^{21} = 1{,}440\ 8$.

CPPV (colonne A, 196°, 380 g) : produit homogène. En condensant le bromhydrate d'isoprène, sur le malonate d'éthyle sodé, on obtient, comme l'indique la littérature (2) un rendement de 70 %.

Méthyl-5 hexène-4 oate d'éthyle **9** *a.*

On ajoute, goutte à goutte, avec agitation, une solution de 62 g (1,1 mole) de potasse dans 1 l d'alcool absolu, à 251 g (1,1 mole) de diester **1** *a* dissous dans 1 l d'alcool absolu. On poursuit l'agitation pendant 3 h à température ambiante, puis on porte 2 h à reflux jusqu'à neutralité. Le précipité de sel de potassium du diacide est éliminé par filtration, la majeure partie de l'alcool est évaporée sous vide. Après addition d'eau salée, on extrait à l'éther la partie neutre. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide sulfurique dilué et froid, et extraite à l'éther; l'extrait éthéré, après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium, est évaporé. Le résidu, placé dans un ballon de Claisen, est porté à 180°, en présence de 2 cm³ de quinoléine et de 3 g de poudre de de cuivre. La décarboxylation se produit, et l'ester **9** *a* distille : 131,5 g (77 %). $Eb_{33} = 100\text{-}120°$.

Le produit est redistillé : $Eb_{15} = 83\text{-}84°$; $n_D^{22} = 1{,}432\ 8$.

(Éthoxycarbonyl-2' diméthyl-3',3' cyclopropyl-1')-3 propionate d'éthyle (**10**, R = Et).

79,5 g d'ester **9** *a*, 2 g de poudre de cuivre, sont chauffés, avec agitation mécanique, à une température légèrement inférieure au point d'ébullition (130-140°).

Par le haut du réfrigérant, on ajoute, goutte à goutte, un mélange de 100 g de diazoacétate d'éthyle et de 30 g d'ester **9** *a*; la réaction est exothermique, et entretient le reflux du milieu réactionnel. On porte ensuite 1 h à reflux. Après refroidissement, on filtre le cuivre et distille :

1) $Eb_{16} = 83\text{-}85°$, 7 g : ester **9** *a* n'ayant pas réagi.

2) $Eb_{0,5} = 98\text{-}104°$, 116 g (73 %) de diester cyclopropanique (**10**, R = Et); $n_D^{21} = 1{,}444\ 3$.

Le test au permanganate, négatif, montre l'absence d'éthyléniques. Une fraction est redistillée pour analyse :

$Eb_{0,9} = 109°$; $n_D^{20} = 1{,}446\ 0$.

Analyse $C_{13}H_{22}O_4$ (242) : Calc. % : C 64,44 H 9,15
Tr. : 64,21 9,04.

CPPV (colonne A, 198°) : 2 pics de surfaces relatives 40 et 60 %, attribuables respectivement aux isomères *cis* et *trans*.

Isomérisation du diester (**10**, R = Et).

12,1 g de diester (**10**, R = Et) dans 50 cm³ de toluène anhydre sont chauffés à reflux pendant 4 h en présence de 3,4 g d'éthylate de sodium et de 3 gouttes d'éthanol. Après refroidissement, on verse sur de l'acide sulfurique dilué et froid, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, réunit les fractions organiques, lave avec une solution de bicarbonate de sodium à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, distille :

$Eb_{0,4} = 94\text{-}101°$; 7,9 g (65 %); $n_D^{22} = 1{,}452\ 3$.

Il s'agit de l'isomère *trans* du diester (**10**, R = Et), homogène en CPPV (colonne A) (il reste 3 % d'isomère *cis*).

Acide trans (carboxy-2' diméthyl-3', 3' cyclopropyl-1')-3 propionique (**10**, R = H).

1,21 g de l'isomère *trans* pur du diester (**10**, R = Et) sont saponifiés par 1 g de potasse dans 15 cm³ de méthanol pendant 2 h à reflux.

Après refroidissement, on ajoute de l'eau, extrait la fraction neutre à l'éther, acidifie par de l'acide chlorhydrique dilué froid et extrait la fraction acide à l'éther, plusieurs fois. L'extrait éthéré est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 880 mg de cristaux bruts qui sont recristallisés dans l'eau : 753 mg (81 %) de diacide *trans* (**10**, R=H) F = 125-127°.

Une nouvelle recristallisation donne F = 130-132°. Owen et Simonsen (3) qui ont obtenu cet acide par une voie différente indiquent, F = 131-132° (eau).

Éthoxycarbonyl-3 diméthyl-6,6 bicyclo (3,1,0) hexanone-2 **12**.

A 16 g (0,066 mole) de diester (**10**, R = Et) comprenant 40 % d'isomère *cis* et 60 % d'isomère *trans*, en solution dans 400 cm³ de benzène anhydre, on ajoute 2 gouttes d'alcool puis 6,4 g (0,133 mole) d'une suspension à 50 % d'hydrure de sodium dans de l'huile minérale. On porte à reflux jusqu'à fin du dégagement d'hydrogène (2 h 30). Après refroidissement, on jette sur glace, et agite quelques minutes pour bien dissoudre le sel de sodium du céto-ester et extrait à l'éther la fraction neutre. La phase aqueuse est acidifiée, extraite à l'éther. Cet extrait éthéré, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium, donne après distillation 3 g (60 % par rapport à l'isomère *cis* (**10**, R = Et) de céto-ester **12**. Le test au chlorure ferrique est positif.

$$Eb_{1,6} = 102\text{-}103°; \qquad n_D^{23,5} = 1,476\ 0.$$

Ce produit est identique par ses constantes physiques et spectrales (IR et UV) au céto-ester que nous avions obtenu par une voie différente dans la première partie (condensation du carbonate d'éthyle sur la diméthyl-6,6 bicyclo (3,1,0) hexanone-2).

Éthoxycarbonyl-3 triméthyl-3,3,6 bicyclo (3,1,0) hexanone-2 **7** *a*.

On ajoute 0,3 g (0,006 2 mole) d'une suspension à 50 % d'hydrure de sodium dans l'huile minérale à 5 cm³ de benzène anhydre, puis, en 3 mn, à froid, 1 g (0,005 mole) de céto-ester **12** dans 1 cm³ de benzène anhydre. Après la fin de l'abondant dégagement gazeux (10 mn), on porte 10 mn à 60°, puis en maintenant la température vers 30° une solution de 1 g (0,007 mole) d'iodure de méthyle dans 1 cm³ de benzène anhydre. On laisse ensuite 15 mn à 30°, puis 2 h à doux reflux. Après refroidissement, on jette sur glace, décante, extrait la phase aqueuse à l'éther. Les extraits éthérés réunis sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate.

Après évaporation des solvants, il reste 1,1 g de produit qui est distillé.

$$Eb_{1,6} = 114\text{-}116°; \qquad n_D^{24,5} = 1,465\ 3.$$

CPPV (colonne B, 180°, 750 g) : 1 pic unique exaltant l'isomère le moins élué du mélange **7** *a* + **7** *b* obtenu par cyclisation de la diazocétone **6**.

Analyse $C_{12}H_{18}O_3$ (210,26) : Calc. % : C 68,54 H 8,63
Tr. : 68,46 8,52.

Spectre IR: 1 739 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 721 cm^{-1} (carbonyle cétone).

Fragmentation de **7** *a*.

630 mg (0,003 mole) de céto-ester **7** *a* sont traités à reflux pendant 2 h 30 par 1 cm³ (0,000 7 mole) d'une solution 0,7 N d'éthylate de sodium dans l'alcool absolu. Après refroidissement, on jette dans l'eau, et extrait de la manière habituelle. On obtient après distillation au tube à boule, 675 mg (88 %) de diester *cis*.

$$Eb_{0,5} = 94\text{-}96°; \qquad n_D^{22} = 1,446\ 4.$$

CPPV (colonne B, 178° 750 g) : 2 pics de surfaces égales exaltant les 2 isomères *cis* dihydrochrysanthème dicarboxylates d'éthyle authentiques. Il ne reste pas de céto-ester de départ.

Synthèse des acides dihydrochrysanthème dicarboxyliques à partir du diazoacétate d'éthyle.

Diméthyl-2,5 hexène-4 oate d'éthyle **9** *b*.

253 g d'acide-ester brut **2** *b* sont placés dans un ballon de Claisen, en présence de 2 cm³ de quinoléine et de 2 g de poudre de cuivre sous un vide de 40 mm. On chauffe ce mélange à l'aide d'un bain d'huile jusqu'à 180-190°, température à laquelle se produit la décarboxylation.

L'ester distille en 45 mn, $Eb_{40} = 120°$.

Le distillat est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium et redistillé, 148 g (75 %), $Eb_{15} = 84°$; $n_D^{27} = 1,430\ 5$.

Un échantillon est redistillé pour analyse.

$$Eb_{15} = 83°; \qquad n_D^{21} = 1,431\ 5.$$

Analyse $C_{10}H_{18}O_2$ (170,24) : Calc. % : C 70,54 H 10,66
Tr. : 70,43 10,62.

Spectre IR: 1 739 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 170 cm^{-1} (éthoxy).
Spectre RMN: en accord avec la structure proposée.

Condensation du diazoacétate d'éthyle sur **9** *b* : *Dihydro chrysanthème dicarboxylate d'éthyle* **11**.

Dans une fiole conique plongée dans un bain d'huile maintenu à 100° contenant 30 g d'ester **9** *b* et 3 g de poudre de cuivre, on ajoute, lentement, goutte à goutte, avec agitation magnétique, par le haut du réfrigérant à reflux, une solution de 60 g de diazoacétate d'éthyle dans 60 g d'ester **9** *b* à une vitesse telle que la température du milieu réactionnel soit maintenue à 120°. Après la fin de l'addition, on porte 1 h à 130°, on filtre la poudre de cuivre puis distille :

1) $Eb_{0,4} = 43°$; 46 g d'ester **9** *b*

2) $Eb_{0,4} = 102\text{-}104°$; $n^{23} = 1,442\ 3$, 48 g (74 % par rapport à l'ester consommé).

Une fraction de ce diester **11** est redistillé pour analyse :

$$Eb_{0,4} = 102\text{-}103°; \qquad n_D^{23} = 1,441\ 3.$$

Analyse $C_{14}O_4H_{24}$ (256,33) : Calc. % : C 65,59 H 9,44
Tr. : 65,56 9,22.

Spectre IR: 1 724 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 170 cm^{-1} (éthoxy).
Spectre RMN: pas de protons vinyliques.
CPPV (colonne B, 175°, 700 g) : 3 pics A, B, C, (dans l'ordre d'élution, A étant le premier élué) de proportions relatives 25, 25, 50 %, les deux premiers correspondant aux 2 isomères *cis*, le troisième aux 2 isomères *trans* non séparés. Les isomères correspondant aux 3 pics observés en CPPV ont été séparés par chromatographie gazeuse préparative sur un appareil Aerograph, sur une colonne de LAC 446.

Les produits recueillis, réinjectés dans les mêmes conditions, se sont révélés homogènes et ont exalté le pic qui leur correspondait auparavant dans le mélange. Ils sont distillés au tube à boule et saponifiés.

Isomère A : Dihydrochrysanthème dicarboxylate d'éthyle cis,

$$Eb_{0,4} = 90\text{-}5°; \qquad n_D^{24} = 1,445\ 1.$$

Spectre IR: 1 724 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 170 cm^{-1} (éthoxy)

Acide cis dihydrochrysanthème dicarboxylique correspondant: A'.

150 mg de ce diester sont traités par 200 mg de potasse dans 2 cm³ d'alcool à 90° pendant 3 h à reflux. On jette ensuite dans l'eau, extrait la partie neutre à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée et extraite 5 fois à l'éther. Les fractions éthérées réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans le mélange méthanol-benzène.

110 mg (94 %); F = 158-164°.

Une 2e recristallisation donne F = 162-164°, seul ou mélangé avec un échantillon obtenu plus haut par saponification du produit de fragmentation du céto-ester **7**. La réestérification de 10 mg de ce diacide par une solution éthérée de diazoéthane et l'injection du diester ainsi obtenu exalte le 1er pic A en CPPV.

Spectres IR:* 1 709, 1 689 cm^{-1} (carbonyles acides).

Spectre RMN: en accord avec la structure proposée.

Isomère B: dihydrochrysanthème dicarboxylate d'éthyle cis.

$Eb_{0,4} = 90\text{-}5°$; $n_D^{24} = 1{,}4461$.

Spectre IR: superposable à celui de l'isomère A.

Acide cis dihydrochrysanthème dicarboxylique correspondant, B'.

100 mg de ce diester sont saponifiés dans les mêmes conditions que le précédent isomère A. On obtient après recristallisation dans le mélange méthanol benzène 85 mg de diacide F = 135-7°. Une 2e recristallisation pour analyse donne F = 137-138°.

Analyse: $C_{10}H_{16}O_4$ (200,23) : Calc. % : C 59,98 H 8,05
Tr. : 59,63 8,25.

Spectre IR:* 1 709, 1 684 cm^{-1} (carbonyles acides).

Spectres RMN: presque superposable à celui de l'acide A'. Par mélange avec l'isomère *cis* A précédent, et avec le mélange équimoléculaire des 2 acides chrysanthème dicarboxyliques *trans*, le point de fusion est abaissé. Comme dans le cas du premier isomère *cis*, l'estérification par le diazoéthane, et l'examen en CPPV du diester obtenu exalte le pic correspondant B.

Isomère C: dihydrochrysanthème dicarboxylates d'éthyle trans.

$Eb_{0,4} = 99°$; $n_D^{23} = 1{,}4440$.

Si différentes colonnes testées ne montrent pour ce produit qu'un seul pic, une colonne capillaire de Golay (SE 30, 50 m, 150°, Perkin Elmer F 20) décèle 2 pics d'égales surfaces.

Spectre IR: 1 724 cm^{-1} (carbonyle ester), 1 170 cm^{-1} (éthoxy), différent des spectres IR de A et B dans la région 1 100-1 500 cm^{-1}.

Équilibration du mélange des 4 isomères authentiques de **11**.

5,16 g (0,02 mole) des diesters authentiques provenant de la condensation du diazoacétate d'éthyle sur **9***b* sont traités par une solution alcoolique d'éthylate de sodium obtenue à partir de 2,3 g (0,1 mole) de sodium dans 60 cm^3 d'alcool absolu, pendant 32 h à reflux. Après avoir évaporé sous vide la moitié du solvant, on jette sur glace et extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre. La distillation donne 4,5 g (88 %) de diesters *trans* **11**.

$Eb_1 = 112\text{-}113°$; $n_D^{23} = 1{,}4432$.

Spectre IR: 1 724 cm^{-1} (carbonyles esters).

CPPV: sur colonne B, un pic prépondérant (92 %) correspond à l'isomère C. Il reste 8 % des 2 isomères A et B. Sur colonne capillaire de Golay (50 m), ce pic se dédouble en 2 pics de surfaces égales.

Saponification des diesters trans précédents **11**.

3,84 g (0,015 mole) de diesters *trans* **11** précédents sont saponifiés par 3,4 g de potasse dans 30 cm^3 d'alcool à 90° pendant 2 h à reflux. Après refroidissement, on jette dans l'eau, extrait la partie neutre à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée, extraite 5 fois à l'éther. Les fractions éthérées réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on recristallise le résidu dans le mélange méthanol-benzène : 2,9 g (95 %) F = 96-106°. Plusieurs recristallisations dans le mélange précité, ou dans l'eau, ne permettent pas de séparer les 2 isomères *trans* comme le montrent l'estérification par une solution éthérée de diazoéthane, et l'examen du diester correspondant sur une colonne de Golay dans les conditions adéquates (2 pics d'égales surfaces), F = 104-108°.

Analyse $C_{10}H_{16}O_4$ (200,23) : Calc. % : C 59,98 H 8,05
Tr. : 60,05 8,04.

Spectre IR:* 1 709, 1 681 cm^{-1} (carbonyles acides).

Spectre RMN: différent des spectres RMN de A' et B', absence de protons vinyliques.

Bibliographie.

(1) L. Crombie et S. H. Harper, *J. chem. Soc.*, 1957, p. 2743.
(2) H. Staudinger, W. Kreis et W. Schilt, *Helv. chim. Acta*, 1922, **5**, 743.
(3) J. Owen et J. L. Simonsen, *J. chem. Soc.*, 1932, p. 1424.
(4) F. Marguery, *Bull. Soc. chim.*, 1905, p. 541.
(5) Brevet Sandoz Ltd., Belg. 617450, *Chem. Abstr.*, 1963, **58**, 13854 *a*.
(6) R. P. Linstead et H. N. Rydon, *J. chem. Soc.*, 1933, p. 580, ont observé une lactonisation similaire pour un acide de structure voisine.
(7) A. L. Wilds et H. Shunk, *J. amer. chem. Soc.*, 1950, **72**, 2388; — H. N. Wingfield Jr., W. R. Harlan et H. R. Hanmer, *J. amer. chem. Soc.*, 1953, **75**, 4364.
(8) R. R. Briese et S. M. McElvain, *J. amer. chem. Soc.*, 1933, **55**, 1697; — W. B. Renfrow, *J. amer. chem. Soc.*, 1944, **66**, 144.
(9) C. R. Hauser et W. J. Chambers, *J. org. Chem.*, 1956, **21**, 1390.
(10) R. Cornubert et C. Borrel, *Bull. Soc. chim.*, 1930, p. 301.
(11) H. Kuczynski et Z. Chabudzinski, *Chem. Abstr.*, 1958, **52**, 16411 *a*.
(12) Y. Inoue et M. Ohno, *Bull. agr. chem. Soc. Japan*, 1956, **20**, 25; *Chem. Abstr.*, 1957, **51**, 11258 *h*.
(13) *a*) H. E. Smith et R. H. Eastman, *J. amer. chem. Soc.*, 1957, **79**, 5500; — *b*) J. Soulier et R. Jacquier, *Bull. Soc. chim.*, 1958, p. 1319.
(14) M. Causse-Zoller et R. Fraisse-Jullien, *Bull. Soc. chim.*, 1966, p. 430.
(15) R. A. Boissonnas, *Helv. chim. Acta*, 1951, **34**, 874.
(16) M. M. Fawzi et C. D. Gutsche, *J. org. Chem.*, 1966, **31**, 1390.

Imprimé avec le périodique *Bulletin de la Société chimique de France*.
Autorisation S. 7. Dépôt légal : N° 3917, 4e trimestre 1966.
Masson et Cie éditeurs, Paris.

Imprimé en France.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"PHOTOSYNTHÈSE DE COMPOSÉS CYCLOPROPANIQUES".

Vu et approuvé

Paris, le 24 Juin 1966

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"PHOTOSYNTHÈSE DE COMPOSÉS CYCLOPROPANIQUES"

Vu et approuvé

Paris, le 24 Juin 1966

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE